

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib (Zejula[®])

TESARO Bio Germany GmbH

Modul 3A

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)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	38
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	42
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	43
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	44
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	45
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	46
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM- und FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms	13
Tabelle 3-2: Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation.....	22
Tabelle 3-3: Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation.....	24
Tabelle 3-4: Zahlen Neuerkrankungen Ovarialkarzinom für die Jahre 2004 bis 2014 und daraus abgeleitete Änderungsraten.....	25
Tabelle 3-5: Hochrechnung für die Jahre 2018 bis 2022 – Entwicklung der Prävalenz unter Annahme einer Abnahme der Neuerkrankungen von 1,2 % pro Jahr	26
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-7: Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	27
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	27
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	40
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	41
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	42
Tabelle 3-17: Sicherheitsbedenken	60
Tabelle 3-18: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/-Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan.....	61
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	63

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom in Deutschland 2011 – 2012.....	10
Abbildung 3-2: Subtypen des Ovarialkarzinoms entsprechend ihres Ursprungsgewebes.....	11
Abbildung 3-3: Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose für das Ovarialkarzinom in Deutschland 2011 – 2012.....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area Under the Curve
BRCA	Breast Cancer
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSBs	Doppelstrang-Brüche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	germline Breast Cancer gene
gBRCAmut	germline Breast Cancer gene mutation
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Niraparib wurde bereits am 04.08.2010 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen. [1]. Am 04.12.2017 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [2]. 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 [3].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 10.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-213) stattgefunden [4]. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug ist die Bestimmung der zVT nach gesetzlicher Bestimmung nicht relevant.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden das SGB V sowie die Orphan Designation der Europäischen Kommission als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2013. Public summary of opinion on orphan designation – (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidine tosylate monohydrate salt for the treatment of ovarian cancer.
2. European Medicines Agency (EMA) 2017. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. April 2017, in Kraft getreten am 5. August 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-213 - Niraparib zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Ovarialkarzinom stellt bei Frauen mit ungefähr 3,3 % aller bösartigen Neubildungen und mit 5,6 % aller Krebssterbefälle nach Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar. Etwa eine von 72 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom [1; 2].

Niraparib hat eine Zulassung als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben (Eileiter) oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, erhalten. Es wird davon ausgegangen, dass sich alle serösen Tumoren des kleinen Beckens direkt oder indirekt von den Eileitern ableiten lassen [3; 4]. Dies wird sowohl in der aktuellen FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)- als auch der TNM (Tumor, Nodus, Metastasen)-Klassifikation entsprechend berücksichtigt und so werden in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Ovarial-, Eileiter- und Peritoneal-Karzinome als eine Krankheitsentität beschrieben [1; 5]. Dieser Klassifikation folgend werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier alle drei Karzinomarten gemeinsam übergreifend unter dem Begriff „Ovarialkarzinom“ erfasst.

Ätiologie und Pathogenese

Ursachen und Risikofaktoren

Die Entstehung eines Ovarialkarzinoms wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Eine entscheidende Rolle spielt dabei die genetische Prädisposition. Frauen, in deren Verwandtenkreis gehäuft Brust- und Eierstockkrebs auftreten, haben insgesamt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung gynäkologischer Tumore. Inzwischen sind einige zugrunde liegende Gene identifiziert worden, darunter die Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene 1 und 2 (Breast Cancer [BRCA] Susceptibility Gene), deren Mutationen mit einer deutlichen Erhöhung des Erkrankungsrisikos einhergehen [6; 2]. Auf populationsbasierten Daten beruhende Studien berichten, dass Trägerinnen einer BRCA1-Mutation bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 46 – 65 % für Brust- und von 39 % für Eierstockkrebs aufweisen. Für die

Trägerinnen einer BRCA2-Mutation beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom etwa 11 – 22 % [7-9; 1; 10; 11].

Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter (Abbildung 3-1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren [2]. Zudem scheinen Zusammenhänge mit lebensstilbezogenen Risikofaktoren wie beispielsweise Adipositas oder hormonelle Faktoren zu bestehen. Faktoren, die die Ovulation hemmen, wie Schwangerschaft, Stillen, die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie eine Hysterektomie, verringern das Risiko einer Erkrankung, während z. B. Kinderlosigkeit, Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause oder eine frühe Menarche und/oder eine späte Menopause das Risiko erhöhen [12; 2; 1].

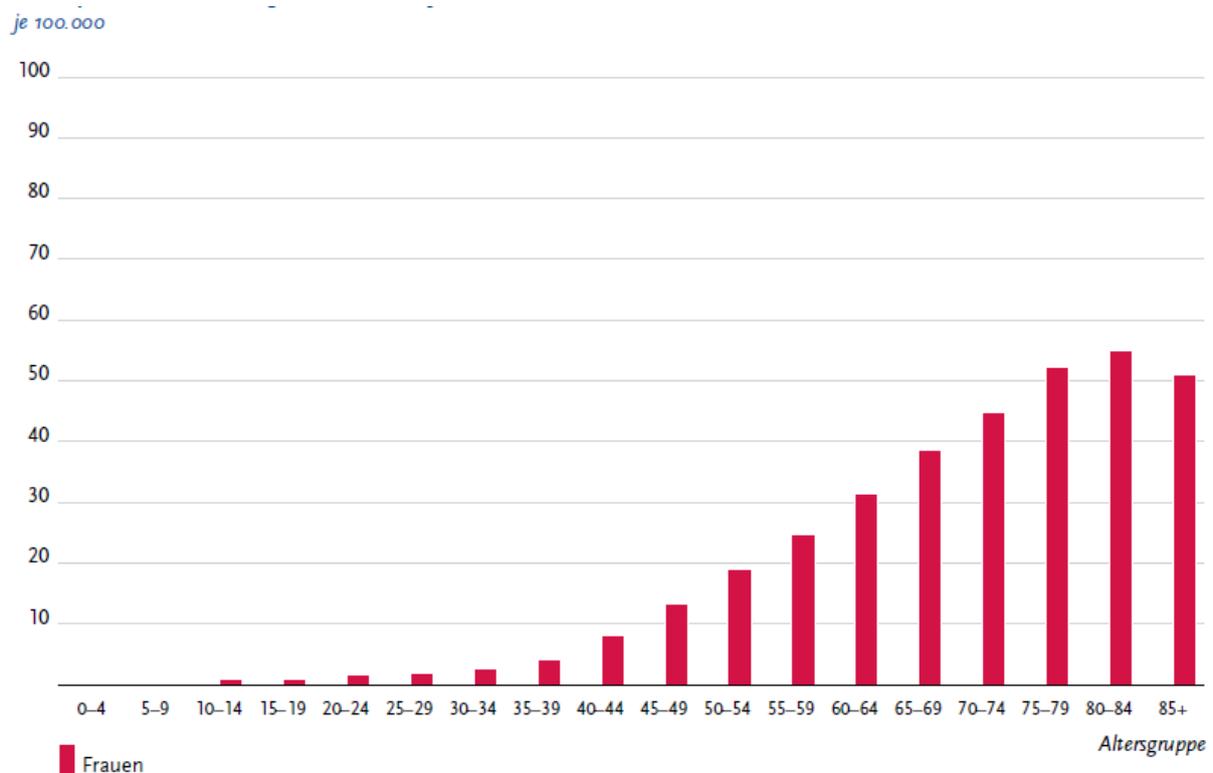


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom in Deutschland 2011 – 2012

Quelle: [2]

Symptomatik und Diagnostik

Die Erkrankung verursacht über lange Zeit keine oder nur unspezifische abdominelle Beschwerden, insbesondere solange das Tumorwachstum nur auf die Eierstöcke begrenzt ist. Mit Fortschreiten der Erkrankung breitet sich der Tumor schließlich innerhalb des kleinen Beckens und des oberen Abdomens aus. Schmerzen in Becken und Abdomen, Verstopfung oder Diarrhö, Harndrang, vaginale Blutungen, Völlegefühl sowie Müdigkeit werden in allen Stadien als Symptome beschrieben. Im fortgeschrittenen Stadium führen Aszites und abdominale Raumforderung durch den Tumor häufig zu einer Zunahme des Bauchumfangs, zu Blähungen, Übelkeit, Verdauungsbeschwerden und frühem Eintreten eines Sättigungsgefühls. Breitet sich die Erkrankung über das Zwerchfell hinaus aus, kann es außerdem zu Pleuraerguss und Atembeschwerden kommen [12; 6].

Laut deutscher S3-Leitlinie wird die Durchführung eines generellen Screenings bei der Normalbevölkerung nicht empfohlen. Die Früherkennung wird zu diesem Zeitpunkt als wenig aussagekräftig eingestuft. Der Grund hierfür ist auch in der niedrigen Inzidenz der Erkrankung zu finden. Jedoch wird eine Früherkennung mittels multidisziplinärer Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetischer Testung angeboten, wenn es sich um Risikopatienten handelt [1].

Bei Patientinnen ab 50 Jahren sollten weitere Untersuchung veranlasst werden, wenn die oben beschriebenen unspezifischen Symptome (Völlegefühl, Blähungen, unklare abdominelle Schmerzen oder Beschwerden sowie Zunahme der Miktionsfrequenz) wiederholt auftreten [1].

Histologie

Das Ovarialkarzinom ist eine heterogene Erkrankung, welche in mehrere histologische Subtypen unterteilt werden kann. Die Subtypen werden entsprechend ihres Ursprungsgewebes in epitheliale Tumore, Keimstrang-/Keimdrüsen-Stromatumore sowie Keimzelltumore eingeteilt.

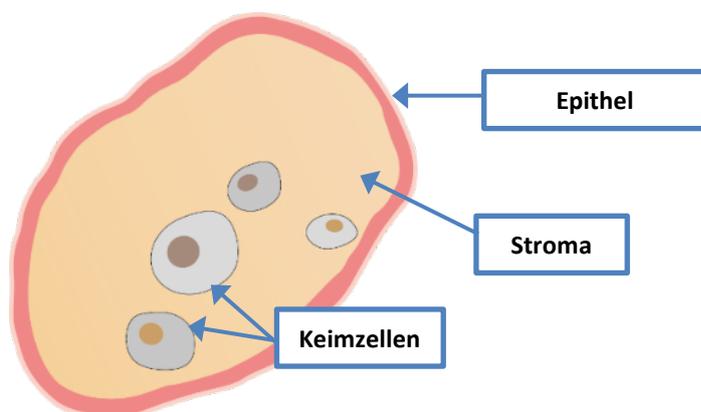


Abbildung 3-2: Subtypen des Ovarialkarzinoms entsprechend ihres Ursprungsgewebes (eigene Darstellung)

Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass die mesotheliale Schicht der Ovarien den Ursprungsort für epitheliale Ovarialkarzinome darstellt. Seit 2014 gilt die aktuelle Klassifikation der World Health Organization (WHO) zur Einteilung der histologischen Subtypen. Im Vergleich zur alten Klassifikation wird heutzutage bei serösen Tumoren von einer Eileiterkarzinogenese ausgegangen. Es wird zwar erwähnt, dass bei bis zu 30 % der serösen high-Grade-Karzinome keine Eileiter-Vorläuferläsion gefunden werden kann, jedoch ist eine Bestimmung des Ursprungsortes oft nicht möglich. Daher gilt die ursprünglich angenommene Pathogenese weiterhin für einen gewissen Prozentsatz der serösen Karzinome [3].

Insgesamt sind über 90 % epithelialen Ursprungs [12]. Das epitheliale Ovarialkarzinom kann aufgrund unterschiedlicher Morphologien in die folgenden Unterkategorien eingeteilt werden: serös, muzinös, seromuzinös, klarzellig, endometroid, Brenner-Tumor, undifferenziert und Karzinoid (Müllerscher Misch tumor) [3; 1]. Das seröse Karzinom wird dabei vor allem beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stadium III/IV) diagnostiziert. Allgemein anerkannt ist die Unterteilung des serösen Ovarialkarzinoms in low-grade und high-grade, wobei das low-grade seröse Ovarialkarzinom seltener ist und häufig aus einem serösen Borderline-Tumor entsteht. Diese beiden Subtypen des serösen Ovarialkarzinoms befinden sich bei Diagnose meist schon im fortgeschrittenen Stadium, unterscheiden sich aber durch ihre Pathogenese [13]. Die histopathologische Einteilung in low- und high-grade ist von prognostischer Relevanz, da low-grade Tumore auf eine Chemotherapie schlechter anzusprechen scheinen als high-grade Tumore [12; 13].

Tumor-Grading und -Staging

Mittels Grading wird der Tumor anhand zellulärer Architektur, mitotischer Aktivität und auffälliger Kernstrukturen in zumeist drei Gruppen eingeteilt, wodurch Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors gezogen werden können. Damit ist das Grading ein wichtiger prognostischer Faktor [6; 14].

Beim Staging wird die genaue Ausdehnung und Ausbreitung des Tumors und etwaiger Metastasen im Körper beschrieben. Dieses Verfahren ist essentiell für eine korrekte Diagnosestellung und optimale Therapieplanung und sollte sorgfältig durchgeführt werden. Dabei sollen im Rahmen einer operativen Längsschnittlaparatomie alle Bereiche des Abdomens optimal untersucht sowie die Lymphknoten systematisch inspiziert werden [1]. Tumorstadien werden nach der TNM-Klassifikation sowie der Stadieneinteilung FIGO definiert [15-17].

Tabelle 3-1: TNM- und FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms

TNM	FIGO	Definition
TX		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhaltspunkt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf Ovarien und Eileiter beschränkt
T1a	IA	Tumor beschränkt auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder einen Eileiter; Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei; negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Eileiter, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Eileiter mit Nachweis eines der folgenden Punkte zur weiteren Unterteilung: <ul style="list-style-type: none"> - T1c1/IC1: iatrogene Kapselruptur - T1c2/IC2: präoperative Kapselruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Eileiteroberfläche - T1c3/IC3: maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Eileiter mit Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Eileiter und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Eileiter oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1(i)	Metastasen \leq 10 mm
N1b	IIIA1(ii)	Metastasen $>$ 10 mm
T3a	IIIA2	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b	IIIB	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens \leq 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen

TNM	FIGO	Definition
T3c	IIIC	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)
TNM = Tumor, Nodus, Metastasen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Quelle: [5; 1]		

Prognose

Da das Ovarialkarzinom über einen langen Zeitraum keine oder nur unspezifische Symptome verursacht, wird es in ca. 75 % der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was eine rechtzeitige erfolgversprechende Behandlung erschwert [1]. Etwa 61 % der Patientinnen befinden sich bei der Diagnose eines Ovarialkarzinoms bereits im Stadium T3, in dem der Tumor sich schon über die Eierstöcke hinaus ausgebreitet hat [2]. Ein kurativer Therapieansatz ist im späten Stadium oftmals nicht mehr möglich, so dass die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane bei diesen Patientinnen eher schlecht ist. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt in Deutschland gegenwärtig bei ca. 35 % [1].

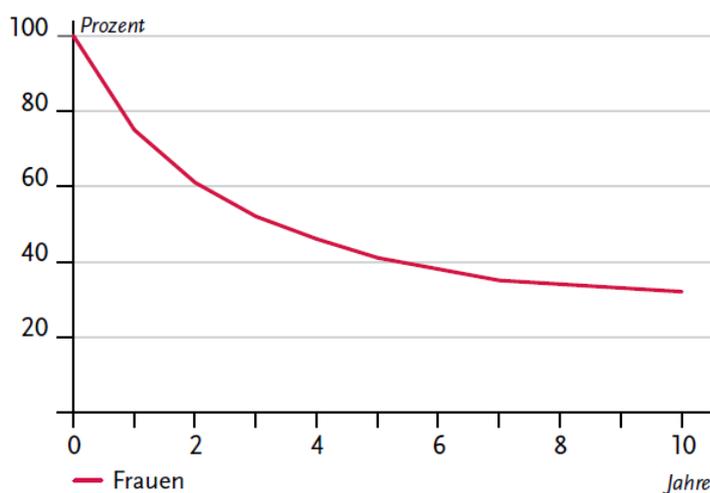


Abbildung 3-3: Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose für das Ovarialkarzinom in Deutschland 2011 – 2012

Quelle: [2]

Charakterisierung der Zielpopulation

Niraparib wird angewendet 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-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden [18].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose, da sie bei etwa drei Viertel der Patientinnen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, in dem eine vollständige operative Entfernung aller Krebszellen schwierig ist [1]. Mit der Feststellung eines Rezidivs gilt die Erkrankung per Definition als unheilbar und es wird kein kurativer Therapieansatz mehr verfolgt [19].

Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Primärtherapie

Die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO-Stadien IIB bis IV) besteht gemäß deutscher S3-Leitlinie aus einer initialen zyto reduktiven Operation, an welche sich eine Platin-haltige Chemotherapie anschließt. Ziel der Operation ist die möglichst vollständige makroskopische Entfernung aller vom Tumor befallenen Strukturen. Hierzu können zusätzlich zur Entfernung der Eierstöcke und befallener Lymphknoten gegebenenfalls auch ausgedehnte Resektionen von Darmabschnitten, Milz, Leberanteilen oder der Bauchspeicheldrüse nötig sein, wenn dadurch alles sichtbare Tumorgewebe entfernt werden kann. Ein Fruchtbarkeitserhaltendes Vorgehen kann nur bei einem frühen Ovarialkarzinom erwogen werden und ist bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht mehr möglich [1].

Im Anschluss an die Operation besteht die Standardbehandlung aus Carboplatin (Area Under the Curve (AUC) 5) kombiniert mit Paclitaxel (175 mg/m² über 3 h intravenös) alle drei Wochen für insgesamt 6 Zyklen. Eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab kann beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO-Stadien IIIB – IV) erwogen werden [1].

Rezidivtherapie

Die Diagnose eines Rezidivs bzw. einer Progression kann laut S3-Leitlinie anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden. Für die weitere Therapieplanung spielt es eine Rolle, ob eine erneute Platin-haltige Therapie gegeben werden kann oder ob dies aufgrund von Kontraindikationen oder fehlendem Ansprechen keine Option mehr darstellt.

Historisch ist eine strikte kalendarische Einteilung der Rezidive anhand der Zeit bis zum Progress üblich in „Platin-resistent“ (Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie) bzw. „Platin-refraktär“ (kein Ansprechen auf die Platin-haltige Chemotherapie oder Progression innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie) sowie „Platin-sensibel“ (Rezidiv frühestens 6 Monate nach deren Abschluss). Bei letzterer Kategorie bildet das „partiell Platin-sensibel“ Rezidiv eine Untergruppe (Rezidiv frühestens 6 Monate, aber innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie) [20; 1].

Die aktuelle S3-Leitlinie beschreibt diese Einteilung als nicht mehr alleinig ausreichend für zukünftige Therapieentscheidungen, da die Art der Rezidivbehandlung durch verschiedene Faktoren bestimmt wird. Neben der Länge des therapiefreien Intervalls spielen Patientinnenpräferenz, Alter und Belastbarkeit sowie genetische Faktoren, die zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte eine Rolle. Nichtsdestotrotz wird die Terminologie (Platin-sensibel bzw. -resistent) in der aktuellen Leitlinienfassung weiterhin verwendet. Sowohl die Art der Therapie als auch die Therapieziele sind abhängig von einem Ansprechen des Tumors auf Platin [1].

Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige Therapie keine Option ist (ehemals Platin-resistentes Rezidiv)

Bei diesen Patientinnen ist die Prognose stark eingeschränkt; Therapieziele sind hier primär Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität.

Patientinnen mit Platin-resistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine Nicht-Platin-haltige Monotherapie erhalten [1]. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden:

- Pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Topotecan
- Gemcitabin
- Paclitaxel wöchentlich

Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit Platin-resistentem Rezidiv angewendet werden.

Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten Platin-haltigen Therapie (ehemals Platin-sensibles Rezidiv)

Therapieziele für Patientinnen, die für eine erneute Platin-haltige Chemotherapie in Frage kommen, liegen in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens.

Patientinnen mit Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine Platin-haltige Kombinationstherapie erhalten [1]. Dabei können folgende Kombinationen in Betracht gezogen werden:

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab (Bevacizumab ist nur zugelassen zur Behandlung von Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige, gegen Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF] gerichtete Therapie)
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin

Eine operative Rezidivtherapie wird nicht als Standardbehandlung angesehen und deren Nutzen wird kontrovers diskutiert [6]. Der Nutzen lässt sich nicht durch prospektive Studiendaten mit hohem Evidenzniveau belegen. Retrospektive Daten sprechen für einen möglichen klinischen Nutzen, wenn eine makroskopische Komplettresektion durch die Operation erreichbar scheint, so dass diesen Patientinnen die Rezidivoperation angeboten werden kann [1].

Vorgehen nach Abschluss der Rezidiv-Behandlung

Die Behandlungsleitlinien sehen nach der abgeschlossenen Behandlung des Rezidivs eine regelmäßige Nachsorge mit sorgfältiger Anamnese und körperlicher Untersuchung (ohne Marker-Bestimmung und apparative Diagnostik) vor [1]. Diese Strategie kann auch als „abwartendes Beobachten“ („Watchful Waiting“) beschrieben werden.

Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms und Nachweis einer deletären BRCA1/2-Mutation sollte der S3-Leitlinie zufolge eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor nach Ansprechen auf eine vorherige Platin-haltige Therapie angeboten werden. Niraparib wird in der aktuellen Version der Leitlinie bereits ebenfalls namentlich erwähnt [1].

Limitationen der Platin-basierten Chemotherapie durch Toxizitäten, Überempfindlichkeitsreaktionen und Wirksamkeitsverlust

Der Einsatz Platin-haltiger Chemotherapeutika wird durch dosislimitierende und zum Teil kumulative Toxizitäten eingeschränkt, die bei der Therapieplanung berücksichtigt werden müssen, wie z. B. Neurotoxizität, schwere kumulative Knochenmarksuppression, renale Toxizität und Ototoxizität [21; 22].

Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei etwa 15 – 20 % der mit Carboplatin behandelten Patientinnen beobachtet werden, schränken die Anwendung weiter ein. Nicht für alle Patientinnen ist also eine erneute Platin-Behandlung bei auftretenden Rezidiven eine Option. So lange eine Platin-basierte Chemotherapie in Frage kommt, werden die Patientinnen typischerweise bei jedem Rezidiv mit erneuten Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt, bis die Erkrankung letztendlich kein Ansprechen auf Platin mehr zeigt. Entsprechend nimmt mit zunehmenden Behandlungszyklen die Länge des progressionsfreien Überlebens ab [22; 23].

Bisherige Optionen in der Erhaltungstherapie des Platin-sensiblen Rezidivs

Für die Erhaltungstherapie sind derzeit neben Niraparib der VEGF-Inhibitor Bevacizumab und der weitere PARP-Inhibitor Olaparib zugelassen, für deren Einsatz bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen jedoch Einschränkungen zu beachten sind [24; 25].

Als unabhängige Therapieoption während der Erhaltungsphase steht Bevacizumab nicht zur Verfügung. Laut Zulassung kann Bevacizumab bei einem ersten Platin-sensiblen Rezidiv nur in der Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder mit Carboplatin und Paclitaxel initiiert und dann in der Erhaltungsphase als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung weitergeführt werden. Bei einer Behandlung des ersten Rezidivs mit Bevacizumab ist zu beachten, dass eine Anwendung nur dann möglich ist, wenn zuvor in der Primärtherapie nicht mit Bevacizumab oder einem VEGF-Inhibitor behandelt wurde [25]. In der Regel wird die Anwendung in Deutschland in der Erstlinientherapie durchgeführt. Damit steht für die Mehrzahl der Patientinnen Bevacizumab in der Erhaltungstherapie nach Rezidivbehandlung nicht mehr als Alternative zur Verfügung. Für diese Patientinnen gibt es außer weiteren Chemotherapien nach einem Progress keine Therapieoption.

Die zweite zugelassene Behandlungsmöglichkeit ist Olaparib. Die Anwendung von Olaparib ist jedoch nur für Patientinnen mit nachgewiesener (somatischer oder Keimbahn-) BRCA-Mutation zugelassen und steht somit dem Großteil der Patientinnen nicht zur Verfügung [24]. Die BRCA-Testung wird derzeit empfohlen, aber noch nicht flächendeckend eingesetzt. Ergänzend ist zusätzlich zu der Testung eine genetische Beratung erforderlich, welche ebenfalls nicht überall verfügbar ist. Somit stehen eine Testung und entsprechende genetische Beratung nicht allen Patientinnen zur Verfügung und eine mögliche Therapieoption mit einem PARP-Inhibitor wird Patientinnen mit unbekanntem Status vorenthalten.

Therapeutischer Bedarf

Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung, die die Patientinnen erheblich belastet. Nicht nur die durch den Tumor bedingten Symptome, auch die Folgen der operativen Behandlung und Nebenwirkungen der Chemotherapie (z. B. Übelkeit, Neurotoxizität, Lymphödem etc.) schränken die Patientinnen ein und führen zu einer Reihe von psychosozialen Belastungen. Der psychoonkologischen Betreuung und Unterstützung der Patientinnen kommt folglich als integraler Bestandteil der Diagnostik, Therapie und Nachsorge ein hoher Stellenwert zu. Die S3-Leitlinie rät entsprechend dazu, eine psychoonkologische Fachkraft in das

Behandlungsteam zu integrieren, um die Patientinnen bei der Bewältigung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme zu unterstützen [1].

Als weitere belastende Tatsache kommt hinzu, dass die Patientinnen nach erfolgter Behandlung ohne Erhaltungstherapie nichts weiter tun können als abzuwarten – in dem Bewusstsein, dass die Erkrankung aller Wahrscheinlichkeit nach früher oder später rezidivieren wird und sich die Prognose mit jedem Rezidiv zunehmend verschlechtert. Die Angst vor dem Progress ist dabei für viele Patientinnen ein belastender Faktor und wird als ständige Bedrohung wahrgenommen, umso mehr, weil nach Abschluss der Chemotherapie keine aktive Behandlung des Tumors mehr durchgeführt werden kann [26-28].

Mit zunehmender Zahl der Platin-haltigen Chemotherapien steigt das Risiko der Entstehung von Platin-resistenten Tumoren. Wie bereits oben erwähnt, sind sowohl die Prognose bei diesen Patientinnen als auch die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen stark eingeschränkt. Dies unterstreicht noch einmal deutlich die Wichtigkeit der Erhaltung der Platin-Sensitivität.

Trotz der Fortschritte bei der Behandlung des Platin-sensiblen Ovarialkarzinoms kommt es bei ca. zwei Dritteln der Patientinnen zu Rezidiven und der Notwendigkeit einer weiteren belastenden Chemotherapie. Aufgrund der kumulativen Toxizitäten und des zunehmenden Risikos der Entstehung von Platin-resistenten Tumoren ist die Entwicklung von Therapieoptionen essentiell, welche die Krankheitsprogression nach Chemotherapie solange wie möglich aufhalten und die Erkrankung dadurch länger kontrollieren können. Deshalb kommt der sogenannten Erhaltungstherapie nach dem Ansprechen auf den vorausgehenden Chemotherapiezyklus beim Platin-sensiblen Ovarialkarzinom ein wichtiger Stellenwert zu, um ein zukünftiges Ansprechen auf Platin-haltige Chemotherapien zu erhalten.

Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie. Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil vom progressionsfreien Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung ab [6]. Eine Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls ist daher und auch aufgrund des Hinauszögerns der nächsten Chemotherapie sinnvoll und wünschenswert.

Bedarfsdeckung durch Niraparib

Mit Niraparib steht ein Arzneimittel für die Erhaltungstherapie zur Verfügung, das mit Überlegenheit in Wirksamkeit und Sicherheit in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, globalen Phase-III-Studie (ENGOT-OV16/NOVA) mit Patientinnen mit rezidivierendem Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom nach Ansprechen (partiell oder vollständig) auf ihre letzte Platin-basierte Chemotherapie überzeugt.

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 zugelassene 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.

Die hohe Wirksamkeit von Niraparib wird auch durch seinen Wirkmechanismus erklärt. Bei Niraparib handelt es sich wie bereits erwähnt um einen oral verabreichten PARP-Inhibitor. PARPs unterstützen die Reparatur von Einzelstrang-Brüchen der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA). Eine PARP-Inhibition unterbricht die DNA-Reparatur und führt zur Anhäufung von Einzelstrang-Brüchen. Solche Einzelstrang-Brüche werden zu Doppelstrang-Brüchen (DSBs), welche mittels DNA-Reparatur-Wegen korrigiert werden müssen, die bei Ovarialtumoren häufig fehlerhaft sind. In diesen Tumorzellen führt die Inhibition von PARP zur dauerhaften Anwesenheit von DSBs und daraus folgend zum programmierten Zelltod.

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.

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 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/ μ 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/ μ 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Niraparib ist für die folgende Indikation zugelassen [18]:

„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-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden“

Inzidenz

Beim Ovarialkarzinom handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 2,9 Fällen pro 10 000 Einwohner bezogen auf die EU [29]. In Deutschland erkrankten nach Berechnungen des Robert Koch-Institutes (RKI) im Jahr 2013 7 320 Frauen an einem Ovarialkarzinom, was ca. 3,3 % aller bösartigen Neubildungen bei Frauen entspricht [30]. Die Berechnungen des RKI basieren auf der Erfassung der ICD-10 C56 Diagnose. Hochgerechnet auf die Frauen in der Gesamtbevölkerung bedeutet dies für das Jahr 2013 (Stand Gesamtbevölkerung 2013: 80 767 500 Einwohner, davon 41 210 500 Frauen), dass 0,018 % der Frauen bzw. 1,8 von 10 000 Frauen an einem Ovarialkarzinom erkrankten [31].

Da das Ovarialkarzinom in 75 % der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, reduziert sich für die weitere Berechnung die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation auf 5 490 [1]. Der Anteil der high-grade serösen Karzinome, die für die Therapie mit Niraparib infrage kommen, beläuft sich auf 80 %. Dies wird daher in die Berechnung der Jahresinzidenz miteinbezogen. Da die Anwendung von Niraparib auf Patientinnen beschränkt ist, welche auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben (komplette oder partielle Remission), werden ferner nur diejenigen Patientinnen weiter berücksichtigt, die als Platin-sensibel gelten. Dies ist bei 68,4 % der Patientinnen der Fall [23].

Als weitere Einschränkung bezüglich der Inzidenz ist festzuhalten, dass Niraparib als Erhaltungstherapie bei Platin-sensiblen Patientinnen nach einem Rezidiv angewendet wird. Daher muss ebenfalls der Anteil der Platin-sensiblen Patientinnen mit in die Berechnung der Inzidenz einfließen, der zunächst auf eine Erstlinien-Therapie mit Platin angesprochen hat. Dieser Anteil liegt bei 66,8 % [32]. Um in der 2. Therapielinie mit Niraparib behandelt werden zu können, muss ein komplettes oder partielles Tumoransprechen auf Platin vorliegen. Um die Ansprechrate in der Berechnung der Jahresinzidenz zu berücksichtigen, wurde ein Durchschnittswert gebildet, welcher 56,8 % beträgt [32]. Zusätzlich wurde eine Unsicherheitsspanne von +/- 10 % berücksichtigt. Eine Zusammenfassung der Herleitung inklusive der abgeleiteten Zahlen findet sich in Tabelle 3-2.

Für die weiteren Berechnungen wird somit von einer jährlichen Inzidenz von 905 – 1 005 Patientinnen innerhalb der für das Dossier relevanten Zielpopulation ausgegangen.

Tabelle 3-2: Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation

(Teil-)Population (in % der Gesamtpopulation)	Schätzzahl Jahresinzidenz	Quelle(n)
Jahresinzidenz Eierstockkrebs 2013	7 320	[30]
Stadium der Erkrankung II – IV (75 %)	5 490	[1]
High-grade seröse Karzinome (80 %)	4 392	[6]
Platin-sensibel (68,4 %)	3 005	[23]
Platin-sensible Patientinnen mit Tumoransprechen (komplett oder partiell) nach 1. Therapielinie (66,8 %)	2 004	[32]
Tumoransprechen (komplett oder partiell) in 2. Therapielinie (56,8 %)	1 139	[32]
Unsicherheit Obergrenze (10 %)	1 253	-
Unsicherheit Untergrenze (10 %)	1 128	-

Prävalenz

Gemäß dem RKI belief sich die 5-Jahres-Prävalenz für das Ovarialkarzinom im Jahr 2013 auf 20 958 Fälle. Unter der 5-Jahres-Prävalenz ist hierbei die Anzahl der Personen, die zu einem Stichtag (hier: 31.12.2013) lebten und deren Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre erstmals diagnostiziert wurde. Es wird berichtet, dass seit dem Jahr 2000 die Erkrankungs- und Sterberaten am Ovarialkarzinom in Deutschland abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen der Neuerkrankungen sind rückläufig [30]. Anhand der vom RKI ermittelten 5-Jahres-Überlebensrate von 41 % kann eine Anzahl von 8 593 prävalenten Patientinnen bestimmt werden, die mit ICD-10 C56 Diagnose erfasst wurden [30]. Für die Berechnung der Prävalenz wird angenommen, dass dies zu 75 % Karzinome der Stadien II – IV sind und der Anteil von high-grade serösen Karzinomen an diesen 80 % beträgt. Analog zur Berechnung der Inzidenz wird ein Anteil von 68,4 % der Patientinnen als Platin-sensibel angenommen sowie 66,8 % der Patientinnen mit einem Rückfall nach der 1. Therapielinie. Das Tumoransprechen (komplett oder partiell) in der 2. Therapielinie wird mit 56,8 % einbezogen, so dass hierfür 1 339 Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Anwendungsgebiet berechnet werden.

Um zu berücksichtigen, dass auch Platin-sensible Patientinnen mit einem Ansprechen nach 3. oder höherer Therapielinie im Anwendungsgebiet von Niraparib liegen, wurde mangels konkreter Daten aus publizierter Literatur auf die Informationen der Studie NOVA zurückgegriffen (siehe Modul 4A). Hieraus geht hervor, dass ein Anteil von 65,9 % der Patientinnen Niraparib nach der 2. Platin-basierten Therapie erhielten und 33,7 % der Patientinnen mehr als zwei Therapielinien erhalten hatten. Unter der Annahme, dass die zuvor errechneten 1 339 Patientinnen den Anteil von 65,9 % repräsentieren, können 685 prävalente Patientinnen berechnet werden, die mehr als zwei Therapielinien hatten. Insgesamt sind damit 2 024 Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom für die Anwendung von Niraparib geeignet.

Die Zulassung von Niraparib umfasst auch Patientinnen mit Peritoneal- und Eileiterkarzinom. Die Informationen über die Anteile wurden ebenfalls den Baselinecharakteristika der Studie NOVA entnommen (siehe Modul 4A). Unter der Annahme, dass die zuvor berechneten 2 024 Patientinnen dem Anteil von 83,7 % der Studienteilnehmerinnen mit Ovarialkarzinom entsprechen, ließ sich die Anzahl von 192 prävalenten Patientinnen mit primär peritonealem Karzinom (7,9 %) und 199 Patientinnen mit Eileiterkarzinomen (8,2 %) bestimmen. Alle Diagnosen zusammengefasst ergibt eine Gesamtzahl von 2 415 Patientinnen, die erweitert um eine Unsicherheitsspanne von 10 % zu **2 174 – 2 657** Patientinnen im Anwendungsgebiet führt.

Tabelle 3-3: Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation

(Teil-)Population (in % der Gesamtpopulation)	Patientenzahl	Quelle(n)
5-Jahres-Prävalenz Eierstockkrebs	20 958	[30]
Relative 5-Jahres-Überlebensrate in der Gesamtpopulation (41 %)	8 593	[30]
Stadium der Erkrankung II – IV (75 %)	6 445	[1]
High-grade seröse Karzinome (80 %)	5 156	[6]
Platin-sensibel (68,4 %)	3 527	[23]
Platin-sensible Patientinnen mit Tumoransprechen (komplett oder partiell) nach 1. Therapielinie (66,8 %)	2 357	[32]
Tumoransprechen (komplett oder partiell) in 2. Therapielinie (56,8 %)	1 339	[32]
Die zuvor ausgerechnete Anzahl entspricht allen Patientinnen im Anwendungsgebiet, die ein Ansprechen in der 2. Therapielinie zeigten. Dies repräsentiert damit 65,9 % der Studienpopulation der Studie NOVA. Damit lässt sich 100 % der Studienpopulation bestimmen.	2 032	Siehe Modul 4A
Anteil an Patientinnen mit > 2 Platin-basierten Therapielinien (33,7 % der Patientinnen der Studie NOVA)	685	Siehe Modul 4A
Patientinnen mit ≥ 2 Therapielinien	2 024	-
Patientinnen im Anwendungsgebiet mit Ovarialkarzinom repräsentiert 83,7 % der Studienpopulation der Studie NOVA. Damit lässt sich 100 % der Studienpopulation bestimmen.	2 419	Siehe Modul 4A
Patientinnen mit primär peritonealen Karzinomen (7,9 % nach Angaben aus Baselinecharakteristika der Studie NOVA)	192	Siehe Modul 4A
Patientinnen mit Eileiterkarzinomen (8,2 % nach Angaben aus Baselinecharakteristika der Studie NOVA)	199	Siehe Modul 4A
Patienten im Anwendungsgebiet mit Ovarial-Peritoneal- oder Eileiterkarzinomen	2 415	-
Obergrenze (+10 %)	2 657	-
Untergrenze (-10 %)	2 174	-

Für die weiteren Berechnungen wird von einer Spanne von 2 174 – 2 657 Patientinnen innerhalb der für das Dossier relevanten Zielpopulation ausgegangen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das RKI führt in seinem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“, dass seit dem Jahr 2000 die Erkrankungs- und Sterberaten am Ovarialkarzinom in Deutschland abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen der Neuerkrankungen rückläufig sind [30]. Dies ist konsistent mit den Zahlen, welche die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) für die Jahre 2004 bis 2014 veröffentlicht hat – während sich die Hochrechnung für Deutschland im Jahr 2004 noch auf ca. 8 350 Fälle belief, waren es für des Jahr 2014 nur noch etwa 7 150 Fälle. Basierend auf den Daten des GEKID lassen sich folgende jährliche Änderungsraten feststellen [31]:

Tabelle 3-4: Zahlen Neuerkrankungen Ovarialkarzinom für die Jahre 2004 bis 2014 und daraus abgeleitete Änderungsraten

Jahr	Anzahl Neuerkrankungen	Veränderung im Vergleich zum Vorjahr
2004	8 415	---
2005	8 173	- 2,9 %
2006	7 970	- 2,5 %
2007	8 332	+ 4,5 %
2008	8 089	- 2,9 %
2009	7 732	- 4,4 %
2010	8 099	+ 4,7 %
2011	7 728	- 4,6 %
2012	7 328	- 5,2 %
2013	7 430	+ 1,4 %
2014	7 121	+ 4,2 %

Quelle: [33]

Aus den in der Tabelle 3-4 genannten Änderungsraten ergibt sich eine mittlere jährliche Abnahme von ca. 1,2 %. Bezogen auf die zuvor in Tabelle 3-3 ermittelte Prävalenz für das Jahr 2017 ergibt sich für die nächsten 5 Jahre (2018 – 2022) folgendes Bild:

Tabelle 3-5: Hochrechnung für die Jahre 2018 bis 2022 – Entwicklung der Prävalenz unter Annahme einer Abnahme der Neuerkrankungen von 1,2 % pro Jahr

Jahr	Ovarialkarzinom
2018	2 150 – 2 657
2019	2 125 – 2 626
2020	2 100 – 2 595
2021	2 075 – 2 564
2022	2 051 – 2 534

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Niraparib (Zejula®) 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	2 174 – 2 657	1 948 – 2 381

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-7: Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation

(Teil-)Population (in % der Gesamtpopulation)	Patientenzahl	Quelle(n)
Anteil der Frauen in der GKV 89,6 %*	1 948 – 2 381	[34; 35]
* Bevölkerungsstand Frauen 41 661 600 zum 31.12.2015 auf Grundlage des Zensus 2011 [34], GKV-Versicherte Frauen im Jahresdurchschnitt 2016 37 337 845 [35]		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Niraparib (Zejula®)	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	Beträchtlich	1 948 – 2 381

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 0 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in dem vorangegangenen Abschnitt hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Als Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulation wird „beträchtlich“ beansprucht. Eine detaillierte Herleitung erfolgt in Modul 4A.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs stammen aus Quellen, die in einer orientierenden Handsuche identifiziert wurden. Eine systematische Recherche wurde nicht durchgeführt.

Es wurden insbesondere die Publikation „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des Robert Koch-Instituts, die deutsche S3-Leitlinie sowie die Fachinformationen der zugelassenen Arzneimittel und weitere, in der Handsuche als relevant identifizierte Literatur herangezogen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Die Informationen zur Prävalenz und Inzidenz stammen aus Quellen, die in einer orientierenden Handsuche identifiziert wurden. Eine systematische Recherche wurde nicht durchgeführt.

Es wurden insbesondere die Publikation „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des Robert Koch-Instituts sowie das GEKID-Register und weitere, in der Handsuche als relevant identifizierte Literatur herangezogen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2017. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.1 2017, AWMF-Registernummer: 032/035OL.
2. Robert Koch Institut (RKI). 2015. Krebs in Deutschland. 10. Ausgabe. Kapitel 3.18 - Eierstöcke (ICD-10 C56). 2011/2012. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c56_eierstoেকে.pdf;jsessionid=0DEB556DA29456E3DE28E74E2DE58D88.2_cid290?_blob=publicationFile [Zugriff am 17.11.2017].
3. Meinhold-Heerlein, I., Fotopoulou, C., Harter, P., Kurzeder, C., Mustea, A., Wimberger, P., Hauptmann, S. & Sehouli, J. 2015. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75, 1021-7.
4. Diebold, J. 2014. Seröse Tumoren des Ovars. *Der Pathologe*, 35:314.
5. Prat, J., Figo Committee on Gynecologic Oncology, 2014. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 124, 1-5.
6. Ledermann, J. A., Raja, F. A., Fotopoulou, C., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., Sessa, C. & Esmo Guidelines Working Group 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi24-32.
7. Kirchhoff, T., Gaudet, M. M., Antoniou, A. C., McGuffog, L., Humphreys, M. K., Dunning, A. M., Bojesen, S. E., Nordestgaard, B. G., Flyger, H., Kang, D., Yoo, K. Y., Noh, D. Y., Ahn, S. H., Dork, T., Schurmann, P., Karstens, J. H., Hillemanns, P., Couch, F. J., Olson, J., Vachon, C., Wang, X., Cox, A., Brock, I., Elliott, G., Reed, M. W., Burwinkel, B., Meindl, A., Brauch, H., Hamann, U., Ko, Y. D., Broeks, A., Schmidt, M. K., Van 't Veer, L. J., Braaf, L. M., Johnson, N., Fletcher, O., Gibson, L., Peto, J., Turnbull, C., Seal, S., Renwick, A., Rahman, N., Wu, P. E., Yu, J. C., Hsiung, C. N., Shen, C. Y., Southey, M. C., Hopper, J. L., Hammet, F., Van Dorpe, T., Dieudonne, A. S., Hatse, S., Lambrechts, D., Andrulis, I. L., Bogdanova, N., Antonenkova, N., Rogov, J. I., Prokofieva, D., Bermisheva, M., Khusnutdinova, E., van Asperen, C. J., Tollenaar, R. A., Hooning, M. J., Devilee, P., Margolin, S., Lindblom, A., Milne, R. L., Arias, J. I., Zamora, M. P., Benitez, J., Severi, G., Baglietto, L., Giles, G. G., Spurdle, A. B., Beesley, J., Chen, X., Holland, H., Healey, S., Wang-Gohrke, S., Chang-Claude, J., Mannermaa, A., Kosma, V. M., Kauppinen, J., Kataja, V., Agnarsson, B. A., Caligo, M.

- A., Godwin, A. K., Nevanlinna, H., Heikkinen, T., Fredericksen, Z., Lindor, N., Nathanson, K. L., Domchek, S. M., Loman, N., Karlsson, P., Stenmark Askmalm, M., Melin, B., von Wachenfeldt, A., Hogervorst, F. B., Verheus, M., *et al.* 2012. Breast cancer risk and 6q22.33: combined results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. *PLoS one*, 7, e35706.
8. Stevens, K. N., Wang, X., Fredericksen, Z., Pankratz, V. S., Greene, M. H., Andrulis, I. L., Thomassen, M., Caligo, M., Nathanson, K. L., Jakubowska, A., Osorio, A., Hamann, U., Godwin, A. K., Stoppa-Lyonnet, D., Southey, M., Buys, S. S., Singer, C. F., Hansen, T. V., Arason, A., Offit, K., Piedmonte, M., Montagna, M., Imyanitov, E., Tihomirova, L., Sucheston, L., Beattie, M., Neuhausen, S. L., Szabo, C. I., Simard, J., Spurdle, A. B., Healey, S., Chen, X., Rebbeck, T. R., Easton, D. F., Chenevix-Trench, G., Antoniou, A. C. & Couch, F. J. 2012. Evaluation of chromosome 6p22 as a breast cancer risk modifier locus in a follow-up study of BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*, 136, 295-302.
9. Couch, F. J., Wang, X., McGuffog, L., Lee, A., Olswold, C., Kuchenbaecker, K. B., Soucy, P., Fredericksen, Z., Barrowdale, D., Dennis, J., Gaudet, M. M., Dicks, E., Kosel, M., Healey, S., Sinilnikova, O. M., Lee, A., Bacot, F., Vincent, D., Hogervorst, F. B., Peock, S., Stoppa-Lyonnet, D., Jakubowska, A., Radice, P., Schmutzler, R. K., Domchek, S. M., Piedmonte, M., Singer, C. F., Friedman, E., Thomassen, M., Hansen, T. V., Neuhausen, S. L., Szabo, C. I., Blanco, I., Greene, M. H., Karlan, B. Y., Garber, J., Phelan, C. M., Weitzel, J. N., Montagna, M., Olah, E., Andrulis, I. L., Godwin, A. K., Yannoukakos, D., Goldgar, D. E., Caldes, T., Nevanlinna, H., Osorio, A., Terry, M. B., Daly, M. B., van Rensburg, E. J., Hamann, U., Ramus, S. J., Toland, A. E., Caligo, M. A., Olopade, O. I., Tung, N., Claes, K., Beattie, M. S., Southey, M. C., Imyanitov, E. N., Tischkowitz, M., Janavicius, R., John, E. M., Kwong, A., Diez, O., Balmana, J., Barkardottir, R. B., Arun, B. K., Rennert, G., Teo, S. H., Ganz, P. A., Campbell, I., van der Hout, A. H., van Deurzen, C. H., Seynaeve, C., Gomez Garcia, E. B., van Leeuwen, F. E., Meijers-Heijboer, H. E., Gille, J. J., Ausems, M. G., Blok, M. J., Ligtenberg, M. J., Rookus, M. A., Devilee, P., Verhoef, S., van Os, T. A., Wijnen, J. T., Frost, D., Ellis, S., Fineberg, E., Platte, R., Evans, D. G., Izatt, L., Eeles, R. A., Adlard, J., Eccles, D. M., Cook, J., Brewer, C., Douglas, F., Hodgson, S., *et al.* 2013. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS genetics*, 9, e1003212.
10. Antoniou, A., Pharoah, P. D., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., Loman, N., Olsson, H., Johannsson, O., Borg, A., Pasini, B., Radice, P., Manoukian, S., Eccles, D. M., Tang, N., Olah, E., Anton-Culver, H., Warner, E., Lubinski, J., Gronwald, J., Gorski, B., Tulinius, H., Thorlacius, S., Eerola, H., Nevanlinna, H., Syrjäkoski, K., Kallioniemi, O. P., Thompson, D., Evans, C., Peto, J., Lalloo, F., Evans, D. G. & Easton, D. F. 2003. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American journal of human genetics*, 72, 1117-30.
11. Chen, S., Iversen, E. S., Friebel, T., Finkelstein, D., Weber, B. L., Eisen, A., Peterson, L. E., Schildkraut, J. M., Isaacs, C., Peshkin, B. N., Corio, C., Leondaridis, L., Tomlinson, G., Dutson, D., Kerber, R., Amos, C. I., Strong, L. C., Berry, D. A., Euhus, D. M. & Parmigiani, G. 2006. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a

- large United States sample. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24, 863-71.
12. Jelovac, D. & Armstrong, D. K. 2011. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61, 183-203.
 13. McCluggage, W. G. 2011. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*, 43, 420-32.
 14. Shimizu, Y., Kamoi, S., Amada, S., Akiyama, F. & Silverberg, S. G. 1998. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer*, 82, 893-901.
 15. Prat, J. 2015. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *Journal of gynecologic oncology*, 26, 87-9.
 16. Wittekind, C. & Oberschmid, B. 2010. TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. *Der Pathologe*, 31, 333-8.
 17. Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K. & Wittekind, C. 2009. *TNM classification of malignant tumours*, John Wiley & Sons.
 18. TESARO UK Limited 2017. Fachinformation Zejula®. Stand: November 2017.
 19. Mahner, S., Trillsch, F., Harter, P., Hilpert, F. & Pfisterer, J. 2013. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. *Onkologie heute*. http://cme.medlearning.de/onkologie_heute/ovarialkarzinom/pdf/CME_gesamt.pdf.
 20. Friedlander, M., Trimble, E., Tinker, A., Alberts, D., Avall-Lundqvist, E., Brady, M., Harter, P., Pignata, S., Pujade-Lauraine, E., Sehouli, J., Vergote, I., Beale, P., Bekkers, R., Calvert, P., Copeland, L., Glasspool, R., Gonzalez-Martin, A., Katsaros, D., Kim, J. W., Miller, B., Provencher, D., Rubinstein, L., Atri, M., Zeimet, A., Bacon, M., Kitchener, H. & Stuart, G. C. 2011. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21, 771-5.
 21. Dunton, C. J. 2002. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *The oncologist*, 7 Suppl 5, 11-9.
 22. Fotopoulou, C. 2014. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC supplements : EJC : official journal of EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer ... [et al.]*, 12, 13-6.
 23. Hanker, L. C., Loibl, S., Burchardi, N., Pfisterer, J., Meier, W., Pujade-Lauraine, E., Ray-Coquard, I., Sehouli, J., Harter, P. & du Bois, A. 2012. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23, 2605-12.

24. AstraZeneca AB. 2017. Fachinformation Lynparza™ 50 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2017
25. Roche Registration Limited 2017. Fachinformation Avastin®. Stand: Juni 2017.
26. Ferrell, B., Smith, S. L., Cullinane, C. A. & Melancon, C. 2003. Psychological well being and quality of life in ovarian cancer survivors. *Cancer*, 98, 1061-71.
27. Ozga, M., Aghajanian, C., Myers-Virtue, S., McDonnell, G., Jhanwar, S., Hichenberg, S. & Sulimanoff, I. 2015. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliative & supportive care*, 13, 1771-80.
28. Reb, A. M. 2007. Transforming the death sentence: elements of hope in women with advanced ovarian cancer. *Oncology nursing forum*, 34, E70-81.
29. European Medicines Agency (EMA) 2013. Public summary of opinion on orphan designation – (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl] phenyl} piperidine tosylate monohydrate salt for the treatment of ovarian cancer.
30. Robert Koch Institut (RKI) 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
31. Destatis – Statistisches Bundesamt 2017. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 – Datenstand 2016* [Online]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriff am 08.10.2017].
32. Kantar Health 2017. Treatment architecture: Western Europe - Ovarian Cancer.
33. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2017. Neuerkrankungen Ovarialkarzinom für die Jahre 2004 bis 2014
34. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2016.
35. Statistisches Bundesamt 2017. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Niraparib	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	Kontinuierlich ¹	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹: Die Behandlung mit Niraparib sollte bis zum Progress fortgeführt werden [1].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der aktuellen Fachinformation wird eine Therapie mit Niraparib (Zejula[®]) spätestens 8 Wochen nach der letzten Platin-haltigen Chemotherapie begonnen [1]. Da Niraparib zur Erhaltungstherapie verwendet wird, erfolgt die Gabe kontinuierlich bis zum Progress der Grunderkrankung. Eine Schätzung der durchschnittlichen Zeit bis zum Eintreten eines Progresses bei Patientinnen unter Niraparib-Behandlung kann bis dato nur anhand der Ergebnisse der Studie NOVA erfolgen. Hier lag die mediane Zeit des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Niraparib-Arm in Abhängigkeit von der Kohorte zwischen 9,3 (non-gBRCA-Mutation) und 21 Monaten (gBRCA-Mutation) (vgl. auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers). Für die Berechnungen wird eine Therapie von einem Kalenderjahr (365 Tage) zugrunde gelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Niraparib	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, 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	Kontinuierlich ¹	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹: Die Behandlung mit Niraparib sollte bis zum Progress fortgeführt werden [1].</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Niraparib	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, 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	365	200 mg (2 Kapseln) 1 x täglich bis 300 mg (3 Kapseln) 1 x täglich ¹	730 Kapseln 13,04 Packungen à 56 Kapseln <i>Spanne:</i> 730 Kapseln (13,04 Packungen à 56 Kapseln) bis 1 095 Kapseln (13,04 Packungen à 84 Kapseln)
¹ : 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. gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung aus der Fachinformation von Niraparib, den Ergebnissen der pivotalen Studie NOVA und den von der jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patientin und Jahr eingeschätzt.

Es ist zu erwarten, dass eine Dosierung von 200 mg regelhaft angewendet werden wird. Die Niraparib-Dosis von 200 mg beträgt folglich 2 Kapseln à 100 mg einmal täglich, entsprechend 13,04 Packungen à 56 Kapseln pro Jahr und pro Patientin. Dies lässt sich wie folgt begründen:

Entsprechend der aktuellen Fachinformation beträgt die empfohlene Niraparib-Dosis 300 mg (3 Kapseln à 100 mg) einmal täglich. Bei einer Packungsgröße von 84 Kapseln entspricht das einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 13,04 Packungen pro Patientin. In der Studie NOVA wurden sowohl bei den Patientinnen der gBRCAmut Kohorte sowie bei den Patientinnen der non gBRCAmut Kohorte Dosisanpassungen vorgenommen. 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/ μ 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/ μ 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 ist zu erwarten, dass auch in der Versorgungsrealität die reduzierte Dosierung von 200 mg regelhaft angewendet werden wird. Die reduzierte Niraparib-Dosis von 200 mg beträgt folglich 2 Kapseln à 100 mg einmal täglich, entsprechend 13,04 Packungen à 56 Kapseln pro Jahr und pro Patientin. Eine amtliche DDD-Angabe für Niraparib lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Niraparib (Zejula® 100 mg Hartkapseln)	100 mg PZN: 13722479 7.900,57 € 56 Stück	7.522,54 € (1,77 €; 376,26 €)
Niraparib (Zejula® 100 mg Hartkapseln)	100 mg PZN: 13722485 11.822,20 € 84 Stück	11.256,04 € (1,77 €; 11.256,04 €)
¹ : Rabatt nach § 130 SGB V ² : Rabatt nach § 130a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen der Meldung an die Lauer-Taxe[®] zur Markteinführung von Niraparib zum 15.12.2017. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V), wurden ebenfalls basierend auf den der Lauer-Taxe[®] für die Meldung zur Markteinführung vorgelegten Angaben entnommen.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-11) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-12) werden nachfolgend die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten von Niraparib

Der Apothekenabgabepreis von Zejula[®] (Niraparib, 100 mg pro Kapsel) beträgt bei einer Packungsgröße von 56 bzw. 84 Kapseln 7.900,57 bzw. 11.822,20 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 7.522,54 bzw. 11.256,04 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Niraparib	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	Untersuchung des Blutbilds	1. Jahr: Wöchentliche Kontrollen während des ersten Behandlungsmonats und monatliche Kontrollen für die nachfolgenden 11 Behandlungsmonate sowie danach Folgejahre¹: Kontrollen in periodischen Abständen (alle 3 bis 6 Monate)	1. Jahr: 15 Mal Folgejahre¹: 2 – 4 Mal
¹ : Nach dem 1. Jahr soll die Kontrolle des Blutbilds in periodischen Abständen stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation von Zejula® wurden die in Tabelle 3-13 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei werden nur die mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar zusammenhängenden Kosten berücksichtigt, die infolge notwendiger zusätzlicher Leistungen anfallen. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben wird die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt.

Patientinnen, die eine Therapie mit Niraparib beginnen, wird eine regelmäßige Überwachung mittels Blutbild empfohlen. Diese Untersuchung sollte während des ersten Monats wöchentlich, im Folgenden monatlich für die ersten 11 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen erfolgen. Ebenfalls empfohlen wird die Kontrolle des Blutdrucks. Diese soll im 1. Behandlungsjahr monatlich, danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden [1]. Sowohl für die Erhebung des Blutbilds als auch für die Blutdruckmessung wird ab dem 2. Behandlungsjahr von einer Durchführung im 3- bis 6- Monats-Rhythmus ausgegangen. Für Blutdruckmessungen existiert jedoch keine eigenständige EBM, diese sind bereits in der Grundpauschale EBM 03000 abgedeckt. Daher fallen hierfür im Rahmen der Anwendung von Niraparib keine zusätzlichen Kosten für die GKV an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Blutbild (EBM 32122)	1,10 €
a: EBM 2017 (Stand: 06.11.2017)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Kosten für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung wurde die entsprechende Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer für die in Tabelle 3-13 dargestellte Untersuchung herangezogen.

Die aufgeführten Kosten pro Einheit für das Blutbild (mechanisierter vollständiger Blutstatus; EBM 32112) wurden aus dem EBM-Katalog 2017 (Stand: 06.11.2017) entnommen [2]: Laut EBM-Katalog 2017 werden diese zusätzlichen Leistung pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Niraparib	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	Untersuchung des Blutbilds	1. Jahr: 16,50 € Folgejahre¹: 3,30 – 6,60 €	1. Jahr: 32.142 – 39.286,50 € Folgejahre¹: 6.428,40 – 15.714,60 €
¹ : Nach dem 1. Jahr soll in periodischen Abständen eine Kontrolle des Blutbilds stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 0, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Niraparib	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	1. Jahr: 105.332,06 € Folgejahre^c: 105.318,86 – 105.322,16 € <i>Spanne:</i> 1. Jahr: 105.332,06 – 157.601,06 € Folgejahre^c: 105.318,86 – 157.591,16 €	1. Jahr: 205.186.852,88 – 250.795.634,86 € Folgejahre^c: 205.161.139,28 – 250.772.062,96 € <i>Spanne:</i> 1. Jahr: 205.186.852,88 – 375.248.123,86 € Folgejahre^c: 205.161.139,28 – 375.224.551,96 €
<p>a: 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>b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 0, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden..</p> <p>c: Nach dem 1. Jahr soll in periodischen Abständen eine Kontrolle des Blutbilds stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen.</p> <p>gBRCAmut = germline Breast Cancer gene mutation</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 0 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Niraparib [1] innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Stillende Patientinnen sowie
- Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Es liegen keine belastbaren Informationen vor, um den Einfluss auf die Versorgungsanteile von Niraparib abzuschätzen.

Therapieabbrüche

In der Studie NOVA traten Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen nur in einem geringen Umfang auf. Insgesamt brachen bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse 58 Patientinnen (10,6 % in Bezug auf das Safety-Analysis-Set) im Verlauf der Studie NOVA die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Angaben zu Patientenpräferenzen vor.

Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass Niraparib überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich eingesetzt werden wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf den obigen Ausführungen wird keine relevante Änderung der Jahrestherapiekosten erwartet. Jedoch ist zu beachten, dass in der Studie NOVA bei Patientinnen beider Kohorten Dosisreduktionen vorgenommen wurden. 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/µl 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/µl. 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 ist zu erwarten, dass auch in der Versorgungsrealität die reduzierte Dosierung von 200 mg regelhaft angewendet werden wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Dosierung, Verbrauch, Kontraindikationen sowie etwaiger zusätzlicher GKV-Kosten wurden der aktuellen Fachinformation entnommen. Angaben zu Abbrüchen und Dosierung in der Zulassungsstudie entstammen dem Studienbericht.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. TESARO UK Limited 2017. Fachinformation Zejula®. Stand: November 2017.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2017. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. . <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fachinformation entnommen [1]:

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 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: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen	
Nicht-hämatologische behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad ≥ 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"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (200 mg/Tag).
	Zweites Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (100 mg/Tag).
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 2: 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"> • Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen $\leq 10.000/\mu\text{l}$ sollte eine Thrombozytentransfusion in Erwägung gezogen werden. Wenn weitere Risikofaktoren für Blutungen bestehen, z. B. die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenfunktionshemmern, sollten die Unterbrechung dieser Behandlungen und/oder Thrombozytentransfusionen auch schon bei höheren Thrombozytenzahlen erwogen werden. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula sollte eine Dosisreduktion erfolgen.

Tabelle 2: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen	
Thrombozytenzahl < 100.000/ μ l	<p>Erstmaliges Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration \geq 100.000/μl. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis nach klinischem Ermessen. • Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt < 75.000/μl liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis erfolgen.
	<p>Zweites Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration \geq 100.000/μl. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung. • 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.
Neutrophilenzahl < 1.000/ μ l oder Hämoglobinkonzentration < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf \geq 1.500/μl oder der Hämoglobinkonzentration auf \geq 9 g/dl. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung. • 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.
Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Zejula.

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 (≥ 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) ≥ 1.500 Zellen/ μl ; Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/ μl , Hämoglobinkonzentration ≥ 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.

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 IC₅₀ von 161 µM bzw. 5,8 µM. 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 IC₅₀ von 0,18 µM bzw. ≤ 0,14 µM. Erhöhte Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind (z. B. Metformin), können nicht ausgeschlossen werden.

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 IC₅₀ 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

Zejala hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patientinnen, die Zejala 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.

NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der Zulassungsstudie ENGOT-OV16 umfassten Nebenwirkungen mit einem Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patientinnen unter Zejala-Monotherapie Übelkeit, Thrombozytopenie, Ermüdung bzw. Asthenie, Anämie, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Neutropenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, verminderter Appetit, Nasopharyngitis, Diarrhoe, Dyspnoe, Hypertonie, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Schwindelgefühl, Husten, Harnwegsinfektion, Arthralgie, Palpitationen, und Geschmacksstörung.

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen mit einem Auftreten bei $> 1\%$ der Patientinnen (unter der Behandlung beobachtete Häufigkeiten) umfassten Thrombozytopenie und Anämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der ENGOT-OV16-Studie bei Patientinnen unter Zejala-Monotherapie ermittelt (siehe Tabelle 3).

Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder dieser Gruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen, Häufigkeitsangaben sind unabhängig von einer Kausalität*		
Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Harnwegsinfektion Häufig Bronchitis, Konjunktivitis	Gelegentlich Harnwegsinfektion, Bronchitis

Tabelle 3: Nebenwirkungen, Häufigkeitsangaben sind unabhängig von einer Kausalität*		
Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie Häufig Leukopenie Gelegentlich Panzytopenie	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie Häufig Leukopenie Gelegentlich Panzytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetit vermindert Häufig Hypokaliämie	Häufig Hypokaliämie Gelegentlich Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Schlaflosigkeit Häufig Angst, Depression	Gelegentlich Schlaflosigkeit, Angst, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung	Gelegentlich Kopfschmerz
Herzerkrankungen	Sehr häufig Palpitationen Häufig Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Hypertonie	Häufig Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis Häufig Epistaxis	Häufig Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie Häufig Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz Gelegentlich Diarrhoe, Obstipation, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Photosensibilität, Ausschlag	Gelegentlich Photosensibilität, Ausschlag

Tabelle 3: Nebenwirkungen, Häufigkeitsangaben sind unabhängig von einer Kausalität*		
Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Rückenschmerzen, Arthralgie Häufig Myalgie	Gelegentlich Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Ermüdung, Asthenie Häufig Ödem peripher	Häufig Ermüdung, Asthenie
Untersuchungen	Häufig Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt	Gelegentlich AST erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht Häufig Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht
* Häufigkeitsangaben beruhen auf dem Prozentsatz von betroffenen Patientinnen und berücksichtigen Nebenwirkungen unabhängig von der Kausalität.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie), einschließlich klinischer Diagnosen und/oder Laborbefunde, traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung mit Niraparib auf; die Häufigkeit nahm im Verlauf ab.

Thrombozytopenie

Bei etwa 60 % der Patientinnen insgesamt kam es unter Zejula zu einer Thrombozytopenie, und bei 34 % der Patientinnen traten Thrombozytopenien vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Bei Patientinnen mit Ausgangswerten der Thrombozyten von weniger als $180 \times 10^9/l$ traten Thrombozytopenien aller Schweregrade bei 76 % bzw. vom Schweregrad 3 oder 4 bei 45 % auf. Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten von Thrombozytopenien insgesamt bzw. vom Schweregrad 3 oder 4 betrug 22 Tage bzw. 23 Tage. Die Rate neu auftretender Thrombozytopenien nach intensiven Dosismodifikationen während der ersten beiden Monate der Behandlung in Zyklus 4 betrug 1,2 %. Die mediane Dauer von Thrombozytopenien aller Schweregrade betrug 23 Tage, bei Thrombozytopenien vom Schweregrad 3 oder 4 waren es im Median 10 Tage. Patientinnen, die unter der Behandlung mit Zejula Thrombozytopenien entwickeln, können ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. In den klinischen Programmen erfolgten bei Thrombozytopenien Laborwertkontrollen, Dosismodifizierungen und bei Bedarf Thrombozytentransfusionen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Beendigung der Therapie wegen thrombozytopenischer Ereignisse (Thrombozytopenien und Abnahme der Thrombozytenzahlen) war bei etwa 3 % der Patientinnen notwendig.

Anämie

Bei etwa 50 % der Patientinnen insgesamt kam es unter Zejula zu Anämien, und bei 25 % der Patientinnen traten Anämien vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten von Anämien insgesamt betrug 42 Tage, bis zum Auftreten von Anämien vom Schweregrad 3 oder 4 im Median 85 Tage. Die mediane Dauer der Anämien aller Schweregrade betrug 63 Tage, bei Anämien vom Schweregrad 3 oder 4 waren es im Median 8 Tage. Unter der Behandlung mit Zejula kann eine Anämie jeden Schweregrades persistieren. Im klinischen Programm erfolgten bei Anämien Laborwertkontrollen, Dosismodifizierungen (siehe Abschnitt 4.2), und bei Bedarf Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Anämie war bei 1 % der Patientinnen notwendig.

Neutropenie

Bei etwa 30 % der Patientinnen insgesamt kam es unter Zejula zu Neutropenien, und bei 20 % der Patientinnen traten Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Dauer bis zum Auftreten der Neutropenien insgesamt betrug 27 Tage und 29 Tage bis zum Auftreten von Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4. Die mediane Dauer der Neutropenien aller Schweregrade betrug 26 Tage und 13 Tage bei Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4. Im klinischen Programm erfolgten bei Neutropenie Laborwertkontrollen und Dosismodifizierungen (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus erhielten etwa 6 % der mit Niraparib behandelten Patientinnen G-CSF (Granulocyte- Colony Stimulating Factor) als Begleittherapie der Neutropenie. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Neutropenie war bei 2 % der Patientinnen notwendig.

Hypertonie

Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen, sind unter Therapie mit Zejula beschrieben. Hypertonie, unabhängig vom Schweregrad, trat bei insgesamt 19,3 % der Patientinnen unter Behandlung mit Zejula auf. Zu Hypertonie vom Schweregrad 3 oder 4 kam es bei 8,2 % der Patientinnen. Im klinischen Programm waren die Hypertonien mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln gut beherrschbar. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Hypertonie war bei < 1 % der Patientinnen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IIb des EPAR finden sich folgenden Angaben zu den „Bedingungen der Genehmigung für die Abgabe und den Gebrauch“ [2]:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IId des EPAR finden sich folgende Angaben zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [2]:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Im CHMP Assessment Report finden sich im Abschnitt 2.7 außerdem folgende zusätzliche Angaben bezüglich der Sicherheitsbedenken und des RMP [3]:

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-17: Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Hämatologische Toxizität (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie) Hypertonie
Wichtige potenzielle Risiken	Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) Andere sekundäre Primär-Malignitäten als MDS und AML Embryo-fetale Toxizität Pneumonitis
Fehlende Informationen	Exposition bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Niereninsuffizienz im Endstadium Exposition bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-18: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/-Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan

Studientyp/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1 – 3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum für die Vorlage von Interim- oder finale Studienberichten (geplant oder tatsächlich)
Meta-Analyse basierend auf abgeschlossenen, laufenden sowie geplanten klinischen Studien mit Niraparib für MDS/AML und andere sekundäre Primär-Malignitäten Kategorie 3	<ol style="list-style-type: none"> Ein Vergleich der Risiken von MDS/AML bei Patienten, die mit Niraparib und einem geeigneten Komparator behandelt wurden Ein Vergleich der Risiken von anderen sekundären Primär-Malignitäten bei Patienten, die mit Niraparib und einem geeigneten Komparator behandelt wurden 	Lieferung zusätzlicher Sicherheitshinweise zu den wichtigen potenziellen Risiken von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten außer MDS/AML bei Patienten, die in klinischen Studien mit Niraparib behandelt wurden.	Ein vollständiges Protokoll wird innerhalb von 3 Monaten nach der Marktzulassung eingereicht.	TBD
Risiken von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem Ovarialkarzinom, die eine Erhaltungstherapie mit Zejula (Niraparib) erhalten Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> Schätzung der Inzidenzrate von MDS/AML bei einer Kohorte mit erwachsenen Patienten mit rezidivierendem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die mit Zejula behandelt wurden und sich unter einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission 	Lieferung zusätzlicher Sicherheitshinweise zu den wichtigen potenziellen Risiken von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten außer MDS/AML bei Patienten, die in der klinischen Praxis mit bereits zugelassenen Arzneimitteln gegen Ovarialkrebs behandelt wurden, sowie Patienten, die mit Niraparib behandelt wurden.	Ein vollständiges Protokoll wird innerhalb von 3 Monaten nach der Marktzulassung eingereicht.	TBD

Studientyp/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1 – 3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum für die Vorlage von Interim- oder finale Studienberichten (geplant oder tatsächlich)
	<p>(komplett oder partiell) befinden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung der Inzidenzrate anderer sekundärer Primär-Malignitäten bei derselben Kohorte von Patienten. • Falls möglich: Schätzung der Inzidenzratenverhältnisse von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei Patienten, die mit Niraparib behandelt wurden im Vergleich zu einer Kohorte mit Patienten mit rezidivierendem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die mit Zejula behandelt wurden und sich unter einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und nicht mit einem PARP-Inhibitor behandelt wurden 			

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hämatologische Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> Anleitung in der SmPC (Abschnitt 4.2) zu Dosisunterbrechungen und -anpassungen im Fall einer hämatologischen Toxizität Warnung in der SmPC (Abschnitt 4.4), dass hämatologische Toxizität erwartet wird und Vorsicht bei Arzneimitteln für Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung geboten ist Aufgeführt als Nebenwirkungen in der SmPC (Abschnitt 4.8) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Behandlung unter Aufsicht eines Facharztes 	Keine
Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> Warnung in der SmPC (Abschnitt 4.4), dass Hypertonie unter der Behandlung mit Niraparib berichtet wurde und der Blutdruck überwacht werden soll Aufgeführt als Nebenwirkungen in der SmPC (Abschnitt 4.8) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Behandlung unter Aufsicht eines Facharztes 	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML)	<ul style="list-style-type: none"> Anleitung in der SmPC (Abschnitt 4.2) zu Dosisunterbrechungen und -anpassungen im Fall einer hämatologischen Toxizität Warnung in der SmPC (Abschnitt 4.4) bezüglich des möglichen Auftretens von MDS/AML und im Hinblick auf den Abbruch der Behandlung mit Niraparib im Fall einer Bestätigung von MDS/AML Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Behandlung unter Aufsicht eines Facharztes 	Keine
Weitere sekundäre Primär-Malignitäten außer MDS und AML	<ul style="list-style-type: none"> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Behandlung unter Aufsicht eines Facharztes 	Keine
Embryo-fetale Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> Warnung in der SmPC (Abschnitt 4.4 und 4.6), dass Frauen in gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Niraparib nicht schwanger werden sollen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Behandlung unter Aufsicht eines Facharztes 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Behandlung unter Aufsicht eines Facharztes 	Keine
Fehlende Informationen		
Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Niereninsuffizienz im Endstadium	<ul style="list-style-type: none"> • Warnung in der SmPC (Abschnitt 4.2), dass keine Daten zur Wirkung von Niraparib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Niereninsuffizienz im Endstadium vorliegen und das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden ist • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Behandlung unter Aufsicht eines Facharztes 	Keine
Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Warnung in der SmPC (Abschnitt 4.2), dass keine Daten zur Wirkung von Niraparib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen und das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden ist • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Behandlung unter Aufsicht eines Facharztes 	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum einen gelten die oben ausgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels aus Fachinformation, EPAR und Risk-Management-Plan. Zum anderen muss ergänzend auch auf Folgendes hingewiesen werden: 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/µl 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/ μ 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf der deutschen Fachinformation sowie den Angaben des EPARs.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. TESARO UK Limited 2017. Fachinformation Zejula[®]. Stand: November 2017.
2. European Medicines Agency (EMA) 2017. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
3. European Medicines Agency (EMA) 2017. CHMP assessment report - Zejula.