

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Niraparib (Zejula<sup>®</sup>)*

TESARO Bio Germany GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.10.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	39
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	50

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Vergleichende Übersicht pharmakokinetischer Parameter verschiedener PARP-Inhibitoren.....	11
Tabelle 1-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13
Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib – Wirksamkeit ....	19
Tabelle 1-10: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib – Sicherheit.....	24
Tabelle 1-11: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 auf Ebene der Gesamtpopulation – Wirksamkeit .....	31
Tabelle 1-12: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 auf Ebene der Gesamtpopulation – Sicherheit.....	33
Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	43
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	45
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	48
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49
Tabelle 1-21: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen .....	51

Tabelle 1-22: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen ..... 51

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Strukturformel von Niraparib .....	9

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BER	Basen-Exzisions-Reparatur
BRCA	Breast Cancer
BRCAm	Breast Cancer mutation
BRCAwt	Breast Cancer wildtype
CFI	Chemotherapy-Free Interval (Chemotherapie-freies Intervall)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life, Five-Dimensions
FOSI	FACT Ovarian Symptom Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCAmut	germline Breast Cancer gene mutation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Homologe Rekombination
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression)
PT	Preferred Terms
sBRCA	somatic Breast Cancer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TWiST	Time Without Symptoms or Toxicity (Zeit ohne Symptome oder Toxizität)
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	TESARO Bio Netherlands B.V.
<b>Anschrift:</b>	Joop Geesinkweg 901 1114 AB Amsterdam-Duivendrecht Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

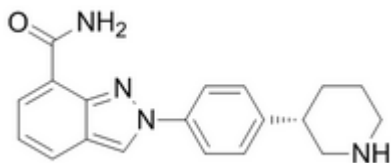


Abbildung 1-1: Strukturformel von Niraparib

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

Wildtyp und ohne feststellbare HR-Defizienz (HRD).

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

Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitor Bevacizumab hemmt die Angiogenese und reduziert so das Tumorwachstum. VEGF spielt vor allem in der Entwicklung und der pathologischen Angiogenese eine wichtige Rolle, wird aber auch im gesunden erwachsenen Organismus, beispielsweise für die Wundheilung, benötigt. Da Bevacizumab häufig bereits in der Primärtherapie eingesetzt wird und gemäß Zulassung in der Rezidiv- und Erhaltungstherapie nur bei Patientinnen angewendet werden darf, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor behandelt worden waren, steht diese Behandlungsoption vielen Patientinnen nicht zur Verfügung.

Olaparib, Rucaparib sowie Niraparib gehören zur Klasse der PARP-Inhibitoren, die durch Induktion tumorzellspezifischer synthetischer Letalität das Tumorwachstum hemmen. Für Olaparib 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Rucaparib sowie Niraparib ist ein Nachweis einer BRCA-Mutation für die Behandlung nicht notwendig. Olaparib 50 mg Hartkapseln sind nur für BRCA-mutierte Patientinnen zugelassen. Für deren Anwendung ist dementsprechend eine Untersuchung hinsichtlich der BRCA-Mutation notwendig.

Der wesentliche Unterschied zwischen den PARP-Inhibitoren hinsichtlich des Wirkprinzips liegt in der Hemmung unterschiedlicher PARP-Enzyme. Während Niraparib hochselektiv und stärker als Olaparib und Rucaparib PARP-1 und -2 hemmt, entfalten sowohl Olaparib als auch Rucaparib dafür jedoch eine zusätzliche inhibitorische Wirkung auf PARP-3. Da für das Unterbinden der Basen-Exzisions-Reparatur (BER) insbesondere die Hemmung von PARP-1 und -2 relevant ist, wirkt Niraparib mit einer höheren Selektivität im Vergleich zu den beiden anderen PARP-Inhibitoren.

Ergänzend ist hier auch die bereits oben erwähnte deutlich längere Halbwertszeit von Niraparib zu erwähnen, welche – im Zusammenspiel mit der hohen Bioverfügbarkeit – im Gegensatz zu Olaparib und Rucaparib eine einmal tägliche Gabe ermöglicht. Niraparib verteilt sich außerdem sowohl schneller und als auch in einem höheren Maße in Gewebe, so dass von einer schnelleren und länger andauernden Wirkung Niraparibs auf den Tumor ausgegangen werden kann. Auch wird die Konzentration von Niraparib im Tumor nicht durch Efflux-Transporter wie z. B. P-Glykoprotein beeinflusst, welche häufig für die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen verantwortlich sind. Da Niraparib im Gegensatz zu vielen anderen Arzneimitteln nicht von Mitgliedern der Cytochrom P450-Familie, sondern von Carboxylesterasen abgebaut wird, wird das Risiko für Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die zusätzlich zur Behandlung des Tumors bzw. dessen Symptomen oder weiterer unabhängiger Ko-Morbiditäten eingesetzt werden, reduziert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Vergleichende Übersicht pharmakokinetischer Parameter verschiedener PARP-Inhibitoren

PARP-Inhibitor	Absorption	Distribution		Metabolismus	Elimination
	F (%)	$P_{app}$ ( $10^{-6}$ cm/s)	$V_d/F$ (l)	Hauptenzym	$t_{1/2}$ (h)
Niraparib	73	12 – 18	1074	Carboxylesterase	48 – 51
Olaparib Kapsel	n. a.	4 – 8	167	CYP3A4	11,9
Olaparib Filmtablette	n. a.	n. a.	158	CYP3A4/5	15
Rucaparib	36	6 – 8	113 – 262	CYP2D6	17 – 19

F = Bioäquivalenz;  $P_{app}$  = scheinbarer Permeabilitätskoeffizient;  $t_{1/2}$  = Halbwertszeit;  
 $V_d/F$  = Verteilungsvolumen

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.	16.11.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Beobachtendes Abwarten oder <b>Olaparib</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Niraparib wurde bereits am 04.08.2010 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen. Am 04.12.2017 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt. Aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro-Grenze wird ein vollständiges Nutzenbewertungsdossier mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) eingereicht.

Die Feststellung der zVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgespräches mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Folgende zVT wurde durch den G-BA festgelegt: beobachtendes Abwarten oder Olaparib.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der klinischen Praxis ist der Einsatz von PARP-Inhibitoren im Rahmen einer Erhaltungstherapie ab dem ersten Rezidiv und nach Ansprechen auf eine vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen. Dies schlägt sich auch bereits in der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ aus dem Jahr 2019 nieder, welche die Gabe eines PARP-Inhibitors als Erhaltungstherapie empfiehlt. Diese Empfehlung basiert auf der zur Verfügung stehenden Evidenz in Form von insgesamt drei Phase-III-Studien mit PARP-Inhibitoren. In diesen konnte sowohl für die Subgruppe der Patientinnen mit BRCA-Mutation als auch für die der Patientinnen ohne BRCA-Mutation (dies nur in den Phase-III-Studien zu Niraparib und Rucaparib) – mit unterschiedlichem Umfang hinsichtlich der Datengrundlage in den einzelnen Studien – ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil auf Ebene des Gesamtüberlebens sowie seines entsprechenden Surrogatparameters progressionsfreies Überleben für die Patientinnen demonstriert werden. Es ist hervorzuheben, dass eben diese Empfehlung in der klinischen Praxis bereits weitreichend umgesetzt wird und es nur noch eine geringe Anzahl an Patientinnen gibt, bei denen lediglich das beobachtende Abwarten erfolgt.

Demzufolge kommt für TESARO lediglich **Olaparib** als zVT in Frage und wird für das vorliegende Nutzendossier als zVT ausgewählt.



## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### Zusammenfassung

In der Gesamtschau konnte im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher *et al.* für Niraparib gegenüber Olaparib eine bessere Wirksamkeit (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) bei gleichzeitig vergleichbarer Sicherheit gezeigt werden:

Das PFS (Progression Free Survival, Surrogat für das Gesamtüberleben [Overall Survival, OS]) verlängerte sich in der BRCAm-Population, d. h. der Population der Patientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation in Form einer gBRCA- oder sBRCA-Mutation, numerisch um 9,7 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung um mehr als 85 % im Vergleich zu Olaparib. (Ein indirekter Vergleich der OS-Daten ist derzeit noch nicht möglich, da zum jetzigen Zeitpunkt der überwiegende Anteil der Patientinnen der pivotalen Niraparib-Studie NOVA noch leben.) Zudem weist der gegenüber Olaparib deutlich verbesserte FOSI (FACT Ovarian Symptom Index) darauf hin, dass Niraparib sowohl bei der BRCAwt-Population, d. h. der Population der Patientinnen ohne eine pathogene BRCA-Mutation, als auch bei BRCAm-Population Vorteile gegenüber Olaparib in Bezug auf die Morbidität und damit abgeleitet auf die Lebensqualität besitzt.

Bei den unerwünschten Ereignissen ist bei den Gesamtraten (relatives Risiko) kein signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib erkennbar. Beim Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$ “ ist bei der Gesamtrate in der Analyse der Hazard Ratios ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib erkennbar. Somit ist zwar die Zeit bis zum Auftreten des entsprechenden Ereignisses bei Niraparib kürzer als bei Olaparib, die absolute Häufigkeit des Auftretens jedoch vergleichbar. Dies passt zu dem Bild, dass ein Großteil der beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Niraparib temporär auftritt, obwohl die Therapie dauerhaft eingesetzt wird. Sie nehmen im weiteren Therapieverlauf deutlich ab.

Auf dieser Basis leitet TESARO einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Niraparib versus Olaparib ab.

## **Beschreibung der Evidenzgrundlage für die Ableitung des Zusatznutzens**

Die dargestellte empirische Evidenz für die Bestimmung des Zusatznutzens beruht im Wesentlichen auf einem indirekten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie NOVA für Niraparib und der Zulassungsstudien Studie 19 bzw. SOLO2 für Olaparib.

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, untersucht. Prospektiv geplant war die Aufteilung der Patientenpopulation in die beiden Kohorten gBRCAmut (germline Breast Cancer mutation) bzw. non-gBRCAmut. Für den indirekten Vergleich gegenüber Olaparib wurden die Studiendaten außerdem zusätzlich post-hoc getrennt nach BRCAm (Breast Cancer mutation; diese Population umfasst neben Patientinnen der gBRCAmut-Kohorte auch Patientinnen mit dem Mutationsstatus sBRCA [somatic Breast Cancer]) und BRCAwt (Breast Cancer wildtype) ausgewertet. Für die Studie NOVA liegen bisher nur die Daten der Primäranalyse vor, die finale Analyse ist noch ausstehend.

Die Studie 19 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem high-grade serösen Platin-sensitiven Rezidiv des Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (komplett oder partiell). In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen, deren Rezidiv als Platin-sensitiv eingestuft worden war. Für den Einschluss in die Studie war der Nachweis einer BRCA1/2-Mutation nicht erforderlich. Die Aufteilung der Patientenpopulation in BRCAm und BRCAwt erfolgte post-hoc. Für die Studie 19 liegt bereits der finale Datenschnitt vor.

SOLO2 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade serösen oder endometrioiden Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinoms, die bereits zwei oder mehr vorherige Platin-haltige Chemotherapien erhalten hatten und die nach Abschluss der aktuellen Platin-haltigen Chemotherapie auf die Behandlung ansprachen (komplett oder partiell). Alle Patientinnen waren Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Mutation. Für die Studie SOLO2 liegen bisher nur die Daten der Primäranalyse vor, die finale Analyse ist noch ausstehend.

Im Hinblick auf die aus Studien vorliegende Evidenz für Niraparib liegen zum einen Ergebnisse eines indirekten Vergleiches unter Verwendung von Placebo als Brückenkomparator gegenüber Olaparib basierend auf der Studie NOVA (Phase III) zu Niraparib und den Studien SOLO2 (Phase III) und Studie 19 (Phase II) zu Olaparib vor. Des Weiteren werden auch die Ergebnisse der Studie NOVA im Vergleich zu Placebo herangezogen, auf denen die Zulassung von Niraparib basiert. Falls notwendig für die Ableitung des Zusatznutzens, werden außerdem für deskriptive Vergleiche die Daten der Studien SOLO2 (Primäranalyse) und Studie 19 (finale Analyse) direkt mit den Daten der Studie NOVA (Primäranalyse) gegenübergestellt.

### **Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib**

Für den indirekten Vergleich dient jeweils Placebo als Brückenkomparator, da dies in allen drei Studien den Vergleichsarm darstellte. Der Vergleich wird gemäß den Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt. Ein Matching der Patientenpopulationen konnte nicht erfolgen, da für die Studien zu Olaparib keine Informationen zu Daten auf patientenindividueller Ebene vorlagen. Der indirekte Vergleich erfolgte jedoch getrennt nach dem Mutationsstatus für die Patientenpopulationen wie es in den jeweiligen Studien zu Olaparib der Fall war.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib – Wirksamkeit

Parameter	BRCAwt NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		gBRCAmut NOVA <sup>1</sup> vs. SOLO2 <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
<b>Mortalität</b>						
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	39 (19,6)	45 (78,9)	21 (12,1)	49 (66,2)	16 (11,6)	45 (23,0)
KM-Schätzer medianes OS	NE [24,7; NE]	24,5 [k. A.]	NE [28,3; NE]	34,9 [k. A.]	NE [24,5; NE]	NE [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	0,833 [0,438; 1,585]		1,613 [0,676; 3,851]		1,138 [0,424; 3,053]	
p-Wert ITC	0,578		0,282		0,798	
<b>Morbidität</b>						
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	110 (55,3)	32 (56,1)	74 (42,8)	26 (35,1)	59 (42,8)	107 (54,6)
KM-Schätzer medianes PFS	7,4 [5,9; 11,0]	7,4 [k. A.]	20,9 [13,1; NE]	11,2 [k. A.]	21,0 [12,9; NE]	19,1 [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	0,870 [0,507; 1,494]		1,444 [0,793; 2,630]		0,900 [0,539; 1,504]	
p-Wert ITC	0,614		0,229		0,687	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	BRCAwt NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		gBRCAmut NOVA <sup>1</sup> vs. SOLO2 <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
<i>Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)</i>	PFS2 wurde in Studie 19 nicht erhoben.		PFS2 wurde in Studie 19 nicht erhoben.			
Anzahl Ereignisse, n (%)	-	-	-	-	39 (28,3)	70 (35,7)
KM-Schätzer medianes PFS2	-	-	-	-	25,8 [20,3; NE]	NE [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	-		-		0,960 [0,502; 1,836]	
p-Wert ITC	-		-		0,902	
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	124 (62,3)	47 (82,5)	72 (41,6)	55 (74,3)	58 (42,0)	92 (46,9)
KM-Schätzer mediane TFST	10,8 [9,2; 12,0]	12,9 [k. A.]	21,6 [17,5; NE]	15,6 [k. A.]	21,0 [17,5; NE]	27,9 [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	1,333 [0,827; 2,149]		0,909 [0,534; 1,547]		1,107 [0,655; 1,871]	
p-Wert ITC	0,237		0,725		0,704	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	BRCAwt NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		gBRCAmut NOVA <sup>1</sup> vs. SOLO2 <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
<i>Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS</i>	EQ-5D VAS wurde in Studie 19 nicht erhoben.		EQ-5D VAS wurde in Studie 19 nicht erhoben.			
Anzahl Ereignisse, n (%)	-	-	-	-	58 (42,0)	68 (44,2)
KM-Schätzer mediane Zeit bis zur Verbesserung	-	-	-	-	NE [5,6; NE]	NE [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	-		-		1,500 [0,815; 2,762]	
p-Wert ITC	-		-		0,193	
<i>Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS</i>	EQ-5D VAS wurde in Studie 19 nicht erhoben.		EQ-5D VAS wurde in Studie 19 nicht erhoben.			
Anzahl Ereignisse, n (%)	-	-	-	-	66 (47,8)	113 (60,4)
KM-Schätzer mediane Zeit bis zur Verschlechterung	-	-	-	-	11,4 [5,6; NE]	12,5 [k. A.]
HR [95 %-KI] ITC	-		-		1,156 [0,683; 1,956]	
p-Wert ITC	-		-		0,590	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	BRCAwt NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		gBRCAmut NOVA <sup>1</sup> vs. SOLO2 <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
<i>Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands mittels FOSI</i>					FOSI wurde in SOLO2 nicht erhoben.	
Anzahl Ereignisse, n (%)	61 (30,7)	6 (15,0)	72 (41,6)	14 (24,1)	-	-
KM-Schätzer mediane Zeit bis zur Verbesserung	NE [10,9; NE]	NE [k. A.]	18,5 [9,4; NE]	NE [k. A.]	-	-
HR [95 %-KI] ITC	0,689 [0,221; 2,148]		0,756 [0,298; 1,915]		-	
p-Wert ITC	0,521		0,555		-	
<i>Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels FOSI</i>					FOSI wurde in SOLO2 nicht erhoben.	
Anzahl Ereignisse, n (%)	115 (57,8)	30 (61,2)	89 (51,4)	45 (68,2)	-	-
KM-Schätzer mediane Zeit bis zur Verschlechterung	5,5 [3,8; 6,0]	2,8 [k. A.]	8,3 [5,4; 13,0]	2,8 [k. A.]	-	-
HR [95 %-KI] ITC	1,181 [0,647; 2,156]		0,844 [0,475; 1,499]		-	
p-Wert ITC	0,588		0,562		-	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	BRCAwt NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		gBRCAmut NOVA <sup>1</sup> vs. SOLO2 <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 199	Olaparib N = 57	Niraparib N = 173	Olaparib N = 74	Niraparib N = 138	Olaparib N = 196
<sup>1</sup> Datengrundlage: Primäranalyse, unreife Daten zum Gesamtüberleben <sup>2</sup> Datengrundlage: finale Analyse, reife Daten zum Gesamtüberleben BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); EQ-5D VAS = European Quality of Life-Five Dimensions Visuelle Analogskala; FOSI = FACT Ovarian Symptom Index; HR = Hazard Ratio; ITC = Indirect Treatment Comparison (indirekter Vergleich); k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); sBRCA = somatic Breast Cancer; TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)						



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse des indirekten Vergleichs Niraparib vs. Olaparib – Sicherheit

Parameter	BRCAwt NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		gBRCAmut NOVA <sup>1</sup> vs. SOLO2 <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 196	Olaparib N = 57	Niraparib N = 171	Olaparib N = 74	Niraparib N = 136	Olaparib N = 195
<i>UEs</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	196 (100,0)	56 (98,2)	171 (100,0)	72 (97,3)	136 (100,0)	192 (98,5)
HR [95 %-KI] ITC			1,1 [0,7; 1,7]		1,3 [0,9; 2,0]	
p-Wert ITC			0,705		0,130	
RR [95 %-KI] ITC			1,0 [0,9; 1,1]		1,0 [0,9; 1,1]	
p-Wert ITC			0,764		0,500	
<i>UEs CTCAE-Grad <math>\geq 3^3</math></i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	136 (69,4)	26 (45,6)	136 (79,5)	31 (41,9)	108 (79,4)	72 (36,9)
HR [95 %-KI] ITC	3,3 [1,7; 6,6]		2,9 [1,4; 5,7]		3,5 [2,0; 6,2]	
p-Wert ITC	0,001		0,003		< 0,001	
RR [95 %-KI] ITC	1,7 [0,9; 3,2]		1,6 [0,8; 3,4]		1,8 [0,9; 3,5]	
p-Wert ITC	0,077		0,204		0,075	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	BRCAwt NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		gBRCAmut NOVA <sup>1</sup> vs. SOLO2 <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 196	Olaparib N = 57	Niraparib N = 171	Olaparib N = 74	Niraparib N = 136	Olaparib N = 195
<i>SUEs</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	59 (30,1)	11 (19,3)	51 (29,8)	19 (25,7)	42 (30,9)	35 (17,9)
HR [95 %-KI] ITC	1,3 [0,4; 3,9]		1,7 [0,7; 4,5]		1,9 [0,8; 4,6]	
p-Wert ITC	0,635		0,262		0,140	
RR [95 %-KI] ITC	0,7 [0,2; 2,2]		1,0 [0,3; 2,8]		1,3 [0,5; 3,7]	
p-Wert ITC	0,566		0,943		0,631	
<i>Therapieabbrüche aufgrund von UEs</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	31 (15,8)	2 (3,5)	23 (13,5)	6 (8,1)	18 (13,2)	21 (10,8)
HR [95 %-KI] ITC	15,2 [1,9; 122,5]		- <sup>4</sup>		2,3 [0,6; 8,3]	
p-Wert ITC	0,011		- <sup>4</sup>		0,213	
RR [95 %-KI] ITC	7,5 [0,7; 82,0]		0,5 [0,2; 12,6]		1,6 [0,1; 18,7]	
p-Wert ITC	0,097		0,684		0,702	
<sup>1</sup> Datengrundlage: Primäranalyse, unreife Daten zum Gesamtüberleben						
<sup>2</sup> Datengrundlage: finale Analyse, reife Daten zum Gesamtüberleben						
<sup>3</sup> In der Studie NOVA traten keine UEs vom CTCAE-Grad 5 auf.						

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	BRCAwt NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		BRCAm (gBRCA + sBRCA) NOVA <sup>1</sup> vs. Studie 19 <sup>2</sup>		gBRCAmut NOVA <sup>1</sup> vs. SOLO2 <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 196	Olaparib N = 57	Niraparib N = 171	Olaparib N = 74	Niraparib N = 136	Olaparib N = 195

<sup>4</sup> Es sind keine Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Placebo-Arm der Studie 19 aufgetreten.

BRCAm = Breast Cancer mutation; BRCAwt = Breast Cancer wildtype; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; gBRCA(mut) = germline Breast Cancer (mutation); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; HR = Hazard Ratio; ITC = Indirect Treatment Comparison (indirekter Vergleich); KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patientinnen im Safety-Analysis-Set; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); sBRCA = somatic Breast Cancer; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Ergebnis zeigen sich Vorteile von Niraparib gegenüber Olaparib für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität. So zeigt sich eine sehr deutliche und relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) für die Patientinnen der BRCAm-Population, d. h. der Population der Patientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation in Form einer gBRCA- oder sBRCA-Mutation, unter Niraparib. Im Vergleich zu Olaparib verlängert sich das PFS hier numerisch um 9,7 Monate, d. h. um mehr als 85 %. Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet. Der Endpunkt PFS setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein. Auch von den Zulassungsbehörden wird das PFS bei Einhaltung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt. In einer Literaturrecherche wurden drei publizierte Studien identifiziert, die einen Zusammenhang zwischen den Effekten auf den Surrogatendpunkt PFS und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt OS bei verschiedenen Indikationen des Ovarialkarzinoms untersuchten. Dieser Zusammenhang wurde mit Hilfe von Meta-Analysen, basierend auf insgesamt 86 Studien mit 58 698 Patientinnen, untersucht. Die beobachteten Korrelationskoeffizienten, die zwischen 0,55 und 0,72 liegen, zeigen mittlere bis hohe Korrelationen und damit einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten für PFS und OS (siehe auch Modul 4A Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.5.4). Da es sich beim PFS wie erläutert um ein Surrogat für das in der Studie NOVA noch nicht erreichte Gesamtüberleben handelt, lässt sich hier auch eine positive Prognose für das Gesamtüberleben dieser Patientinnen ableiten.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) steht einer Verlängerung unter Niraparib für die BRCAm-Patientinnen um ca. 38 % eine Verlängerung der TFST unter Olaparib für die gBRCAmut-Patientinnen, d. h. der Patientinnen mit einer gBRCA-Mutation, um ca. 33 % gegenüber. Betrachtet man jedoch die Ereignisrate der gBRCAmut-Patientinnen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur marginal und die Effekte sind im Vergleich zu Placebo nahezu identisch. Da das Ziel einer Erhaltungstherapie nicht nur die Verlängerung des Gesamtüberlebens, sondern nachgeordnet auch die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie ist, stellt auch die TFST einen relevanten Parameter für die Beurteilung des Zusatznutzens von Niraparib dar. 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.

Ferner lassen sich anhand des FOSI (FACT Ovarian Symptom Index) Vorteile von Niraparib gegenüber Olaparib erkennen. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands und damit in der Konsequenz auch der Lebensqualität wird basierend auf den Ergebnissen des FOSI für alle Patientenpopulationen relevant hinausgezögert. Während die Verschlechterung bei BRCAwt-Patientinnen, d. h. der Population der Patientinnen ohne eine pathogene BRCA-Mutation, unter Niraparib im Vergleich zu Olaparib um 2,7 Monate (entspricht ca.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

100 %) hinausgezögert wird, ist dies bei BRCAm-Patientinnen mit 5,5 Monaten (entspricht ca. 200 %) noch deutlicher ausgeprägt.

Bezüglich der Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Grad  $\geq 3$ “ „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ wurde bei allen untersuchten Populationen (gBRCA, BRCAm sowie BRCAwt) auf Ebene der Gesamtraten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib in der Analyse des relativen Risikos beobachtet.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$ “ auf Ebene der Gesamtrate in der Analyse des Hazard Ratios bei allen Populationen zuungunsten von Niraparib beobachtet. Dies bedeutet, dass zwar die Zeit bis zum Auftreten des entsprechenden Ereignisses bei Niraparib kürzer als bei Olaparib, die absolute Häufigkeit des Auftretens jedoch vergleichbar war.

Auf Ebene der Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) für die jeweiligen Sicherheits-Endpunkte zeigt sich folgendes Bild: Im Rahmen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms, die mit einer Häufigkeit von  $\geq 10$  % in einem der Behandlungsarme auftreten“ ist insgesamt festzuhalten, dass sich für die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Niraparib und Olaparib zeigen und die Fälle, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, kein konsistentes Bild über die verschiedenen Patientenpopulationen zeigen. Somit lässt sich weder für Niraparib noch für Olaparib ein eindeutiger Vor- oder Nachteil aus dem indirekten Vergleich ableiten. Hinsichtlich der weiteren untersuchten Sicherheits-Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Ebene des Hazard Ratios (wenn berechenbar) oder des relativen Risikos vor.

Eine mögliche Erklärung für das frühere Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter Niraparib ist die im Vergleich zu Olaparib schnellere und höhere Bioverfügbarkeit von Niraparib. Die meisten unerwünschten Ereignissen traten vorwiegend in den ersten drei Zyklen der Behandlung auf und konnten durch eine Dosisreduktionen von 300 mg auf 200 mg oder 100 mg pro Tag reduziert werden. Eine entsprechende Analyse hierzu wurde von Berek *et al.* publiziert, welche u. a. eine deutliche Reduktion der hämatologischen Nebenwirkungen nach 4 Monaten zeigte. Dies entspricht dem Zeitpunkt, zu welchem die meisten Patientinnen in der Studie NOVA eine Dosierung von 200 mg Niraparib erhielten. Auch in der täglichen Praxis werden in Deutschland überwiegend 200 mg pro Tag eingesetzt. Zusammengefasst kann daher ein Großteil der beobachteten Nebenwirkungen als temporär bezeichnet werden, während die Therapie dauerhaft eingesetzt wird.

**Weitere vorliegende Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Niraparib***Ergebnisse der Studie NOVA basierend auf den prospektiv geplanten Kohorten gBRCAmut und non-gBRCAmut*

Weitere Evidenz für die gBRCAmut- und die non-gBRCAmut-Patientinnen liefert unmittelbar auch die Studie NOVA selbst – die Studie wurde getrennt nach diesen beiden Kohorten durchgeführt. Der Vergleich erfolgt gegenüber Placebo, was näherungsweise dem beobachtenden Abwarten („Watch & Wait“) gleichzusetzen ist. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in beiden Kohorten eine numerische Verbesserung, die jedoch zum letzten Auswertungsstand vor Dossiereinreichung noch nicht die vom G-BA geforderte Schwelle der statistischen Signifikanz erreicht hat. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der laufenden Studie NOVA in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren über 80 % der Patientinnen noch am Leben. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben nach wie vor als unreif zu betrachten.

Wie bereits zuvor im Rahmen des indirekten Vergleiches ausgeführt, handelt es sich beim PFS um ein Surrogat für das in der Studie NOVA noch nicht erreichte Gesamtüberleben. In beiden Kohorten wurden hier statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Niraparib beobachtet: Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt in der gBRCAmut-Kohorte mit Niraparib 21,0 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,5 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 15,5 Monate, d. h. um mehr als das Dreifache. In der non-gBRCAmut-Kohorte ist eine mediane Verlängerung des PFS um 5,4 Monate zu beobachten. Dabei ist das mediane PFS im Niraparib-Arm mit 9,3 Monaten mehr als doppelt so lang wie das mediane PFS im Vergleichsarm (3,9 Monate). Außerdem zeigte sich in beiden Kohorten statistisch signifikante Verbesserungen der TFST und des Chemotherapie-freien Intervalls (Chemotherapy-Free Intervall, CFI) zugunsten von Niraparib.

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (European Quality of Life-Five Dimensions Visual Analog Scale) und FOSI ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt und somit ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patientinnen hat. Das Erreichen dieses Therapieziels wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Sowohl für die EQ-5D VAS als auch den FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Messinstrumente FOSI und EQ-5D VAS sind zwar vorrangig der Kategorie Morbidität zugeordnet, jedoch lassen sich auf deren Basis auch Aussagen hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen treffen. Die Patientinnen bewerten anhand dieser beiden Instrumente, inwiefern ihr Gesundheitszustand eine Verbesserung, keine Veränderung oder eine Verschlechterung im Verlauf der Studie zeigt. In der vorliegenden Indikation besteht eine Korrelation zwischen dem Gesundheitszustand und der Lebensqualität der Patientinnen, da der Gesundheitszustand unmittelbare Auswirkungen auf deren alltägliches Leben hat. Solange

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

dieser gleichbleibend ist oder sich nicht verschlechtert, können die Patientinnen nach wie vor ihren gewohnten Tätigkeiten wie vor der Intervention im Rahmen der Studie nachgehen und so den Status hinsichtlich ihrer Lebensqualität erhalten. Somit spiegelt sich auch für die Lebensqualität unmittelbar das Ziel der Erhaltungstherapie – Aufrechterhaltung des derzeitigen Status der Patientinnen – wider.

*Deskriptiver Vergleich der Ergebnisse der Studie NOVA zu Niraparib auf Ebene der Gesamtpopulation vs. Studie 19 und SOLO2 zu Olaparib*

Für die Studie NOVA war die Auswertung der Gesamtpopulation unabhängig vom Mutationsstatus nicht prospektiv geplant und die entsprechenden Analysen wurden von der EMA nur als Hilfsanalysen („ancillary analyses“) eingestuft. Um die Studienergebnisse möglichst vollständig vorzulegen und denjenigen von Olaparib gegenüberzustellen, sind nachfolgend in Tabelle 1-11 und Tabelle 1-12 die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie NOVA (Primäranalyse), soweit vorhanden, sowie die der Gesamtpopulationen der Studien SOLO2 (Primäranalyse) und Studie 19 (finale Analyse) dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 auf Ebene der Gesamtpopulation – Wirksamkeit

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>1</sup>		Studie 19 Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>2</sup>		SOLO2 Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 372	Placebo N = 181	Olaparib N = 136	Placebo N = 129	Olaparib N = 196	Placebo N = 99
<b>Mortalität</b>						
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	60 (16,1)	35 (19,3)	98 (72,1)	112 (86,8)	45 (23,0)	27 (27,3)
KM-Schätzer medianes OS	NE [k. A.]	NE [k. A.]	29,8 [k. A.]	27,8 [k. A.]	NE [k. A.]	NE [k. A.]
HR [95 %-KI]	0,73 [0,480; 1,125]		0,73 [0,55; 0,95]		0,80 [0,50; 1,31]	
p-Wert	0,1545		0,0214		0,4267	
<b>Morbidität</b>						
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	184 (49,5)	132 (72,9)	60 (44,1)	94 (72,9)	107 (54,6)	80 (80,8)
KM-Schätzer medianes PFS	21,0 [19,3; 25,9]	16,1 [14,2; 20,5]	8,4 [k. A.]	4,8 [k. A.]	19,1 [k. A.]	5,5 [k. A.]
HR [95 %-KI]	0,61 [0,457; 0,802]		0,35 [0,25; 0,49]		0,30 [0,22; 0,41]	
p-Wert	0,0004		< 0,0001		< 0,0001	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>1</sup>		Studie 19 Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>2</sup>		SOLO2 Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 372	Placebo N = 181	Olaparib N = 136	Placebo N = 129	Olaparib N = 196	Placebo N = 99
<i>Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2)</i>			PFS2 wurde in Studie 19 nicht erhoben.			
Anzahl Ereignisse, n (%)	141 (37,9)	81 (44,8)	-	-	70 (35,7)	49 (49,5)
KM-Schätzer medianes PFS2	21,0 [19,3; 25,9]	16,1 [14,2; 20,5]	-	-	NE [k. A.]	18,4 [k. A.]
HR [95 %-KI]	0,61 [0,457; 0,802]		-		0,50 [0,34; 0,72]	
p-Wert	0,0004		-		0,0002	
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)</i>						
Anzahl Ereignisse, n (%)	196 (52,7)	130 (71,8)	106 (77,9)	124 (96,9)	92 (46,9)	79 (79,8)
KM-Schätzer medianes TFST	14,6 [12,5; 17,4]	7,5 [6,6; 8,7]	13,3 [k. A.]	6,7 [k. A.]	27,9 [k. A.]	7,1 [k. A.]
HR [95 %-KI]	0,46 [0,368; 0,583]		0,39 [0,30; 0,52]		0,28 [0,21; 0,38]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>1</sup>		Studie 19 Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>2</sup>		SOLO2 Gesamtpopulation Wirksamkeit <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 372	Placebo N = 181	Olaparib N = 136	Placebo N = 129	Olaparib N = 196	Placebo N = 99
<sup>1</sup> Datengrundlage: Primäranalyse, unreife Daten zum Gesamtüberleben						
<sup>2</sup> Datengrundlage: finale Analyse, reife Daten zum Gesamtüberleben						
HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE = Not Estimable (nicht schätzbar); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PFS2 = Progression-Free Survival 2 (Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression); TFST = Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)						

Tabelle 1-12: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 auf Ebene der Gesamtpopulation – Sicherheit

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Sicherheit <sup>1</sup>		Studie 19 Gesamtpopulation Sicherheit <sup>2</sup>		SOLO2 Gesamtpopulation Sicherheit <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179	Olaparib N = 136	Placebo N = 128	Olaparib N = 195	Placebo N = 99
UEs, n (%)	367 (100,0)	171 (95,5)	132 (97,1)	119 (93,0)	192 (98,5)	94 (94,9)
UEs Grad $\geq 3^3$ , n (%)	272 (74,1)	41 (22,9)	59 (43,4)	28 (21,9)	72 (36,9)	18 (18,2)
SUEs, n (%)	110 (30,0)	27 (15,1)	31 (22,8)	11 (8,6)	35 (17,9)	8 (8,1)
Therapieabbrüche aufgrund von UEs, n (%)	54 (14,7)	4 (2,2)	8 (5,9)	2 (1,6)	21 (10,8)	2 (2,0)
Todesfälle aufgrund von UEs, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	NOVA Gesamtpopulation Sicherheit <sup>1</sup>		Studie 19 Gesamtpopulation Sicherheit <sup>2</sup>		SOLO2 Gesamtpopulation Sicherheit <sup>1</sup>	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179	Olaparib N = 136	Placebo N = 128	Olaparib N = 195	Placebo N = 99

<sup>1</sup> Datengrundlage: Primäranalyse, unreife Daten zum Gesamtüberleben

<sup>2</sup> Datengrundlage: finale Analyse, reife Daten zum Gesamtüberleben

<sup>3</sup> In der Studie NOVA traten keine UEs vom Grad 5 auf.

N = Anzahl der randomisierten Patientinnen; n = Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Niraparib hat ein vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil, welches sich nicht nur in der Studie NOVA, sondern auch in der Studie PRIMA zur Erhaltungstherapie nach der Erstlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie gezeigt hat. Hämatologische Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad  $\geq 3$ . Diese traten vorwiegend in den ersten drei Zyklen der Behandlung auf und konnten durch Dosisreduktionen begrenzt werden. Sie sind somit primär temporär, wohingegen die Behandlung der Patientinnen dauerhaft erfolgt. Dementsprechend fanden die meisten Dosisveränderungen in der Studie NOVA auch bis einschließlich Zyklus 3 statt. Ab dem 4. Zyklus erhielt die Mehrheit der Patientinnen eine Dosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg und nachrangig 300 mg.

Die bereits erwähnte Auswertung von Berek *et al.* bezüglich der Sicherheit von Niraparib und Dosismodifikationen im Rahmen der Studie NOVA zeigte, dass nach Dosismodifikation die am häufigsten verabreichte Dosis von Niraparib 200 mg betrug. Als Risikofaktoren für eine erhöhte Häufigkeit für eine Thrombozytopenie vom Grad 3 oder höher wurden das Körpergewicht und die Thrombozytenzahl zu Studienbeginn identifiziert. So erhielten Patientinnen mit einem Körpergewicht  $< 77$  kg oder einer Thrombozytenzahl  $< 150\ 000/\mu\text{l}$  zu Studienbeginn eine durchschnittliche Dosis von ca. 200 mg (Median: 207 mg). Das PFS derjenigen Patientinnen, welche eine auf 200 mg oder 100 mg reduzierte Dosis von Niraparib erhielten, war konsistent mit dem der Patientinnen, welche auf der Startdosis von 300 mg verblieben. Während der ersten 3 Monate der Behandlung mit Niraparib führte die Startdosis von 300 mg zu folgenden hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad  $\geq 3$ : Thrombozytopenie (33 % aller Patientinnen), Anämie (13 % aller Patientinnen) und Neutropenie (18 % aller Patientinnen). Betrachtet man jedoch die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen nach 4 Monaten, als nur noch 27,6 % der Patientinnen die Dosis von 300 mg Niraparib erhielten, trat Thrombozytopenie nur noch bei 0,7 % und Neutropenie bei 1,6 % der Patientinnen auf. Für Anämie betrug die Häufigkeit hier noch 15 %, jedoch ist dies darauf zurückzuführen, dass die Neubildung der davon betroffenen Erythrozyten langsamer erfolgt, als es bei Thrombozyten und Neutrophilen der Fall ist. Auch für viele nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Fatigue zeigten sich deutliche Rückgänge der Häufigkeiten nach einer Dosisreduktion. So betrugen die entsprechenden Häufigkeiten im 1. Monat 61,9 %, 19,6 % bzw. 32,4 % im Vergleich zu 1,6 %, 2,0 % bzw. 4,9 % nach 4 Monaten.

Neben der Auswertung von Berek *et al.* liegt als weitere Evidenz eine sogenannte TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity; Zeit ohne Symptome oder Toxizität)-Analyse für Niraparib vor. Mittels einer TWiST-Analyse kann die Zeit geschätzt werden, innerhalb derer ein Patient weder eine Progression erlebt noch Toxizitäten (Nebenwirkungen) aufweist und somit anzunehmen ist, dass eine entsprechend gute Lebensqualität aufrechterhalten wird. Basis für die TWiST-Analyse ist die Studie NOVA und deren Daten zu PFS und Sicherheit. Es zeigt sich für Niraparib sowohl für die gBRCAmut- als auch für die non-gBRCAmut-Patientinnen eine deutliche und relevante Verlängerung der TWiST im Vergleich zu „Watch & Wait“ (Placebo). Für die gBRCAmut-Kohorte wiesen Patientinnen unter Niraparib eine TWiST von 3,83 Jahren auf, unter Placebo von 0,88 Jahren. Dies entspricht einem TWiST-Vorteil von 2,95 Jahren. Auch für Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte konnte ein entsprechender Vorteil gezeigt werden: Patientinnen unter Niraparib zeigten eine TWiST von 2,46 Jahren gegenüber

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

0,02 Jahren unter Placebo, entsprechend einer Verlängerung von 2,44 Jahren. Somit ist die Zeit für Patientinnen unter Niraparib ohne Progression und Nebenwirkungen und dementsprechend einer guten Lebensqualität deutlich höher als unter „Watch & Wait“.

Insgesamt ist festzuhalten, dass der Einsatz der PARP-Inhibitoren im Rahmen einer Erhaltungstherapie in Deutschland mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen ist. Dies zeigt sich deutlich in der Aktualisierung der S3-Leitlinie, welche im Januar 2019 veröffentlicht wurde. Hierbei ist hervorzuheben, dass die darin enthaltene Empfehlung des Anbietens einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Rezidivtherapie in der klinischen Praxis bereits weitreichend umgesetzt wird und es nur noch eine geringe Rate an Patientinnen gibt, bei denen lediglich das beobachtende Abwarten erfolgt. Zumeist fällt die Entscheidung für das beobachtende Abwarten vermutlich aufgrund eines schlechten allgemeinen Gesundheitszustands oder des aktiven Verzichtes der betroffenen Patientinnen auf eine Erhaltungstherapie zugunsten palliativer Alternativen; genaue Daten hierzu liegen jedoch nicht vor.

Die Auswahl zwischen den PARP-Inhibitoren erfolgt auf Basis der Entscheidung des behandelnden Arztes sowie der Patientinnenpräferenz. Hierbei kann z. B. die Häufigkeit der Arzneimitteleinnahme ein ausschlaggebender Faktor sein. Niraparib ist bedingt durch seine lange Halbwertszeit (mittlere terminale Halbwertszeiten Niraparib vs. Rucaparib vs. Olaparib Filmtabletten: 48 – 51 h vs. 25,9 h vs. 15 h) der einzige derzeit zugelassene PARP-Inhibitor zur einmal täglichen Anwendung.

Als Klasseneffekt stellen bei allen PARP-Inhibitoren – sowohl im Hinblick auf die derzeit zugelassenen als auch auf die sich im Prozess der Zulassung befindenden – Fatigue und Übelkeit belastende Nebenwirkungen dar. Durch die Einmalgabe kann die Einnahme bewusst am Abend erfolgen, so dass beispielsweise Fatigue und Übelkeit die Patientinnen tagsüber potenziell weniger belasten.

Niraparib hat ebenso ein minimales Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen. Gemäß Fachinformationen sind keine Dosisanpassungen aufgrund dessen notwendig und auch die Interaktionen mit den entsprechenden Enzymkomplexen wie z. B. Cytochrom P450 oder Efflux- und Uptake-Transporter finden gar nicht oder nur in sehr geringem Maße statt.

Der wesentliche Unterschied zwischen den PARP-Inhibitoren hinsichtlich des Wirkprinzips liegt in der Hemmung unterschiedlicher PARP-Enzyme. Während Niraparib hochselektiv und stärker als Olaparib und Rucaparib PARP-1 und -2 hemmt, entfalten sowohl Olaparib als auch Rucaparib dafür jedoch eine zusätzliche inhibitorische Wirkung auf PARP-3. Da für das Unterbinden der BER insbesondere die Hemmung von PARP-1 und -2 relevant ist, wirkt Niraparib mit einer höheren Selektivität im Vergleich zu den beiden anderen PARP-Inhibitoren.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Es ist festzuhalten, dass ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen für die Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie besteht. Niraparib stellt als insgesamt gut verträgliches Arzneimittel, das eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens PFS in allen in der Studie NOVA untersuchten Patientengruppen unabhängig vom Mutationsstatus gezeigt hat, einen wichtigen Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs dar. Im Vergleich zu Olaparib ist hier ein eindeutiger numerischer Vorteil für Niraparib im Hinblick auf das Ausmaß der Verlängerung des PFS zu erkennen.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Es wurden Daten zu den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst. In der Gesamtschau lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib ableiten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die detaillierten Angaben hierzu sind in Abschnitt 1.5 dieses Moduls enthalten. Es wurden Daten zu den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst. In der Gesamtschau lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib ableiten.

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

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

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

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

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

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen für die Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie. Niraparib stellt als insgesamt gut verträgliches Arzneimittel, das eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in allen in der Studie NOVA untersuchten Patientengruppen unabhängig vom Mutationsstatus gezeigt hat, einen wichtigen Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs dar. Dies wird auch durch die aktuelle S3-Leitlinie hervorgehoben, in der sowohl Niraparib als auch Olaparib empfohlen werden und die Abwägung zwischen den beiden patientenindividuell erfolgen soll.

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 NOVA (ENGOT-OV16/NOVA) mit Patientinnen mit rezidivierendem Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom nach Ansprechen (partiell oder vollständig) auf ihre letzte Platin-basierte Chemotherapie überzeugt.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Auswahl zwischen den PARP-Inhibitoren erfolgt auch auf Basis der Entscheidung des behandelnden Arztes sowie der Patientinnenpräferenz. Hierbei kann z. B. die Häufigkeit der Arzneimittelaufnahme ein ausschlaggebender Faktor sein. Niraparib ist bedingt durch seine lange Halbwertszeit (mittlere terminale Halbwertszeiten Niraparib vs. Rucaparib vs. Olaparib Filmtabletten: 48 – 51 h vs. 25,9 h vs. 15 h) der einzige derzeit zugelassene PARP-Inhibitor zur einmal täglichen Anwendung. Als Klasseneffekt stellen bei allen PARP-Inhibitoren – sowohl im Hinblick auf die derzeit zugelassenen als auch auf die sich im Prozess der Zulassung befindenden – Fatigue und Übelkeit belastende Nebenwirkungen dar. Durch die Einmalgabe kann die Einnahme bewusst am Abend erfolgen, so dass beispielsweise Fatigue und Übelkeit die Patientinnen tagsüber potenziell weniger belasten.

Niraparib hat ebenso ein minimales Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen. Gemäß Fachinformationen sind keine Dosisanpassungen aufgrund dessen notwendig und auch die Interaktionen mit den entsprechenden Enzymkomplexen wie z. B. Cytochrom P450 oder Efflux- und Uptake-Transporter finden gar nicht oder nur in sehr geringem Maße statt. Auch die bereits oben erwähnte deutlich längere Halbwertszeit sowie die hohen Bioverfügbarkeit, welche im Zusammenspiel eine Einmalgabe pro Tag von Niraparib ermöglichen, tragen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	1 387 – 2 396
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines 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	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	Gering	1 387 – 2 396
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

### Allgemeiner Hinweis zur Darstellung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### *Darstellung des zu bewertenden Arzneimittels*

Gemäß § 4 Abs. 8 Satz 1 und 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sind im Nutzendossier die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten anzugeben. Maßgeblich sind hierbei die direkten Kosten für die GKV. Dies ist für Niraparib insbesondere aufgrund der Einstellung auf die patientenindividuell optimale Dosierung über Dosisreduktionen basierend auf der Verträglichkeit höchst relevant.

Das Konzept der Erhaltungstherapie beinhaltet die Verlängerung der Zeit für die Patientinnen ohne Progression bei gleichzeitiger Erhaltung ihrer Lebensqualität. Da es keinen unmittelbar und direkt messbaren Wirksamkeitsparameter für die Einstellung der Patientinnen auf die für sie dafür optimale Dosis gibt, erhalten die Patientinnen gemäß Fachinformation eine Startdosis von 300 mg Niraparib pro Tag. Diese Dosis hat sich in der entsprechenden Phase I Dosisescalationsstudie mit Niraparib als die verträglichste Dosis herausgestellt. 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. Somit erfolgte entsprechend auch der Wirksamkeitsnachweis von Niraparib bezogen auf den primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens sowie alle weiteren relevanten Endpunkte mit dieser durchschnittlichen Dosis von ca. 200 mg.

Zusätzlich wurde eine retrospektive, multivariate Analyse zu prädiktiven Faktoren für eine mögliche Dosisreduktion durchgeführt, da nur 13 % der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht Niraparib in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus erhielten. Die Faktoren Körpergewicht < 77 kg und/oder Thrombozytenzahl < 180.000/ $\mu$ l waren mit einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4 assoziiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf Quartilen mit 75 % der Patientinnen mit Körpergewicht < 77 kg und 25 % der Patientinnen mit Thrombozytenzahlen bei Studieneintritt < 180.000/ $\mu$ l. Dies ist konsistent mit der Zahl der Patientinnen, bei denen Dosisreduktionen in der Studie durchgeführt wurden. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht < 58 kg kann gemäß Fachinformation sogar eine Anfangsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ist zu erwarten, dass auch im Versorgungsalltag für einen Großteil der Patientinnen eine entsprechende Dosisreduktion als sehr wahrscheinlich anzusehen ist. Entsprechende Marktuntersuchungen bestätigen eine durchschnittliche Dosierung von ca. 200 mg Niraparib im Versorgungsalltag.

*Darstellung der zVT*

Die Angaben für Olaparib beziehen sich auf die Formulierung der Filmtabletten zu 150 mg Olaparib. Die Filmtabletten zu 100 mg Olaparib sind gemäß Fachinformation ausschließlich nur für Dosisreduktionen vorgesehen. Eine weitere zugelassene Formulierung sind Hartkapseln zu 50 mg Olaparib. Diese Zulassung ist jedoch begrenzt auf Patientinnen mit BRCA-Mutation und stellt die älteste der Olaparib-Zulassungen dar. Es ist davon auszugehen, dass diese nur noch nachgeordnet in der klinischen Praxis eingesetzt wird. Außerdem sind die Jahrestherapiekosten für die Olaparib 150 mg Filmtabletten und die Olaparib 50 mg Hartkapseln identisch. Daher wird hier auf eine separate Darstellung verzichtet.

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
<i>Zu bewertendes Arzneimittel – Regelfall (Tatsächliche Kosten für die GKV basierend auf einer Dosis von 200 mg Niraparib in der Versorgungsrealität)<sup>c</sup></i>			
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	<b>1. Jahr:</b> 67.319,63 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 67.304,03 – 67.306,23 €	<b>1. Jahr:</b> 93.372.324,83 – 161.297.830,06 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 93.350.687,63 – 161.265.723,66 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
<i>Zu bewertendes Arzneimittel – Maximalfall (Kosten für die GKV basierend auf der maximalen Tagesdosis von 300 mg Niraparib)<sup>d</sup></i>			
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	<b>1. Jahr:</b> 100.970,54 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 100.954,94 – 100.957,14 €	<b>1. Jahr:</b> 140.046.142,94 – 241.925.420,69 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 140.024.505,74 – 241.893.314,29 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: 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>c: In der Versorgungsrealität wird die reduzierte Dosis von 200 mg regelhaft angewendet. Zudem betrug die durchschnittliche Dosis in der pivotalen Studie NOVA ebenfalls ca. 200 mg, d. h. die Effektivitätsdaten basieren gleichermaßen auf diesem Wert.</p> <p>d: Startdosis gemäß Fachinformation. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht von unter 58 kg wird in der Fachinformation eine Anfangsdosis von 200 mg empfohlen.</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<i>Regelfall – Tatsächliche Kosten für die GKV basierend auf einer Dosis von 200 mg Niraparib in der Versorgungsrealität</i>
<b>1. Jahr:</b> 93.372.324,83 – 161.297.830,06 €
<b>Folgejahre:</b> 93.350.687,63 – 161.265.723,66 €
<i>Maximalfall – Kosten für die GKV basierend auf der maximalen Tagesdosis von 300 mg Niraparib</i>
<b>1. Jahr:</b> 140.046.142,94 – 241.925.420,69 €
<b>Folgejahre:</b> 140.024.505,74 – 241.893.314,29 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel – Regelfall (Tatsächliche Kosten für die GKV basierend auf einer Dosis von 200 mg Niraparib in der Versorgungsrealität)<sup>c</sup></i>				
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	<b>1. Jahr:</b> 67.319,63 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 67.304,03 – 67.306,23 €	<b>1. Jahr:</b> 93.372.324,83 – 161.297.830,06 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 93.350.687,63 – 161.265.723,66 €
<i>Zu bewertendes Arzneimittel – Maximalfall (Kosten für die GKV basierend auf der maximalen Tagesdosis von 300 mg Niraparib)<sup>d</sup></i>				
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	<b>1. Jahr:</b> 100.970,54 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 100.954,94 – 100.957,14 €	<b>1. Jahr:</b> 140.046.142,94 – 241.925.420,69 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 140.024.505,74 – 241.893.314,29 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: 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>c: In der Versorgungsrealität wird die reduzierte Dosis von 200 mg regelhaft angewendet. Zudem betrug die durchschnittliche Dosis in der pivotalen Studie NOVA ebenfalls ca. 200 mg, d. h. die Effektivitätsdaten basieren gleichermaßen auf diesem Wert.</p> <p>d: Startdosis gemäß Fachinformation. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht von unter 58 kg wird in der Fachinformation eine Anfangsdosis von 200 mg empfohlen.</p>				



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<i>Regelfall – Tatsächliche Kosten für die GKV basierend auf einer Dosis von 200 mg Niraparib in der Versorgungsrealität</i>
<b>1. Jahr:</b> 93.372.324,83 – 161.297.830,06 €
<b>Folgejahre:</b> 93.350.687,63 – 161.265.723,66 €
<i>Maximalfall – Kosten für die GKV basierend auf der maximalen Tagesdosis von 300 mg Niraparib</i>
<b>1. Jahr:</b> 140.046.142,94 – 241.925.420,69 €
<b>Folgejahre:</b> 140.024.505,74 – 241.893.314,29 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).	Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).	<b>1. Jahr:</b> 82.755,18 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> 82.742,88 – 82.745,08 €	<b>1. Jahr:</b> 114.781.430,20 – 198.281.403,58 €  <b>Folgejahre<sup>b</sup>:</b> : 114.764.370,10 – 198.257.203,98 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Nach dem 1. Jahr soll in periodischen Abständen eine Kontrolle des Blutbilds stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen. Gemäß Fachinformation sind bei Olaparib prinzipiell Dosisreduktionen möglich. Da TESARO jedoch keine aussagekräftigen Daten über die Relevanz und die Höhe von Dosisreduktionen in der klinischen Praxis für Olaparib vorliegen, wird die Kostenberechnung auf Basis der Standarddosis gemäß Fachinformation durchgeführt.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

### Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

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

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

#### *Versäumte Einnahme*

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

#### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Tabelle 1-21: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

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

Tabelle 1-22: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

*Patienten mit niedrigem Körpergewicht*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

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

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

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

Zejula kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **Gegenanzeigen**

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

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

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

### Hämatologische Nebenwirkungen

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

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

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

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

### Myelodysplastisches Syndrom – akute myeloische Leukämie

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Wenn unter 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.

---

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

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

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

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

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

*Induktion von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)*

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

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

Niraparib ist kein Inhibitor von BSEP. Niraparib führt *in vitro* zu einer sehr schwachen Hemmung von P-gp-bzw. BCRP, mit einer IC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

Alle klinischen Studien wurden ausschließlich bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

### **Überdosierung**

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

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