

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Niraparib (Zejula)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 23.11.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	16
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT-GVD/SAF-GVD-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PRIMA-Studie.....	24
Tabelle 1-11: Gegenüberstellung der publizierten Ergebnisse zu Wirksamkeit aus PRIMA und GOG-0218.....	29
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	35

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30 vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall.....	25
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall .....	26
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall.....	26
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression). KI: Konfidenzintervall.....	27

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistant Protein (Humanes Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BRCA	Breast Cancer susceptibility gene
BSEP	Bile Salt Export Pump (Gallensalzexportpumpe)
CE	Carboxylesterase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
dl	Deziliter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
kg	Kilogramm
MATE	Multidrug und Toxin Extrusion
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
MRP	Multidrug-Resistance-Associated-Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
OAT	Organo-Anion-Transporter
OATP	Humanes Transport-Polypeptid für organische Anionen
OCT	Organo-Kation-Transporter
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
P-gp	P-Glykoprotein
PRES	Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGB	Sozialgesetzbuch
UGT	UDP-Glucuronosyl-Transferase
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 1-2) 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>	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
<b>Anschrift:</b>	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland



## 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: 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>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>41651</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>56 St.: 13722479</b> <b>84 St.: 13722485</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C48</b> <b>C56</b> <b>C57</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I20720, I20717, I20723, I20722</b>

### 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 1-4 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 1-4: 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 angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.	27.10.2020	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 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</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-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.	16.11.2017

Das Erkrankungsbild im Anwendungsgebiet von Niraparib wird als seltene Erkrankung angesehen: Bei Niraparib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 wurde im Rahmen der Zulassungsverfahren am 04.12.2017 für die Zweitlinien-Indikation und wiederum am 27.10.2020 für die Erstlinien-Indikation von der EMA bestätigt. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt der kumulierte Umsatz der letzten 12 Monate von Niraparib in Deutschland bei weniger als 50 Millionen Euro.

#### 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)</li> <li>• Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)“</li> </ul>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 27.08.2020 definiert. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) folgt der Festlegung der ZVT des G-BA.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Niraparib im relevanten Anwendungsgebiet gegenüber der ZVT „beobachtendem Abwarten“ mittels der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) und gegenüber dem alternativen Therapieregime „Bevacizumab“ mittels deskriptiver Gegenüberstellungen der vorhandenen Evidenz dargestellt.

## 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)*

### Kurzzusammenfassung

Die Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt statistisch signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile von Niraparib gegenüber der ZVT „beobachtendem Abwarten“. Niraparib stellt eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar. Insbesondere die deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) ist hervorzuheben.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS für die Patientinnen der Studie PRIMA zeigt sich eindrücklich in den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression. Die Studie PRIMA bietet die Besonderheit, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Zeitraum der Behandlung hinaus in regelmäßigen Abständen weitergeführt wurde. Mithilfe dieser longitudinalen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Populationen zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in einer Größenordnung oberhalb der klinischen Relevanzschwelle. Diese Verschlechterungen halten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an.

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil. Die unter der aktiven Erhaltungstherapie mit Niraparib häufiger auftretenden Nebenwirkungen wirken sich nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen aus. Das Therapieziel der Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes wird unter der Therapie mit Niraparib erreicht.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Niraparib im Vergleich zur ZVT „beobachtendem Abwarten“.

Gegenüber der ZVT “Bevacizumab” ist der vorhandene Evidenzkörper deutlich geringer: Aufgrund des unterschiedlichen Kontexts der maßgeblichen Studien und ihrer

Nichtvergleichbarkeit kann ein adjustierter indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden. In der deskriptiven Gegenüberstellung von Niraparib und Bevacizumab unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Kontexts der Studien zeigt sich, dass keine Therapie der anderen in allen Belangen eindeutig überlegen ist. Somit kann weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden von Niraparib gegenüber Bevacizumab abgeleitet werden.

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Niraparib (Handelsname: Zejula) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Anwendungsgebiet der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms dargelegt.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Niraparib im Vergleich zur ZVT bildet die noch laufende Studie PR-30-5017-C (PRIMA), mit dem Kontrollarm Placebo, was näherungsweise dem beobachtenden Abwarten gleichzusetzen ist. Zusätzlich wird eine Gegenüberstellung von Niraparib mit der relevanten Evidenz zur ZVT-Komponente Bevacizumab vorgenommen.

#### ***Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten***

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die gesamte Studienpopulation der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) herangezogen. Dies ist für die Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte die Intention-to-treat-(ITT)-Population, sowie für die Sicherheitsendpunkte die Safety-(SAF)-Population. Die Safety-Population umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Ergänzend wurden Subpopulationen aller Patientinnen, die gemäß der in der Fachinformation unter 4.2 empfohlenen individuellen Startdosierung behandelt wurden, ausgewertet. Diese Subpopulationen werden innerhalb des Dossiers als „ITT-GVD“ bzw. „SAF-GVD“ bezeichnet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der ITT/SAF-Populationen der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) dargestellt – auf dieser Basis wird der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der ITT-GVD/SAF-GVD-Subpopulationen ergänzend dargestellt.

Als Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt vom 17.11.2019 ausgewählt, um die gesamte zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers vorliegende Evidenz zu berücksichtigen. Dieser Datenschnitt erfolgte post-hoc auf Anforderung der FDA für das 90-Tage Sicherheitsupdate und wurde 6 Monate nach dem a priori geplanten ersten Datenschnitt für die primäre Studiauswertung vom 17. Mai 2019 durchgeführt.

#### **Mortalität**

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigte sich bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes in beiden betrachteten Populationen kein Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (ITT: HR [95%-KI]: 0,90 [0,608; 1,326]; ITT-GVD: HR [95%-KI]: 0,96 [0,516; 1,773]. Aufgrund der unreifen Daten mit einer Gesamtrate an Todesfällen von 15,3% in der ITT bzw. 12,8% in der ITT-GVD sind die Analysen noch wenig aussagekräftig. Zu diesem frühen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeitpunkt der Studiauswertung war daher kein Unterschied zu erwarten. Die finale Auswertung für das Gesamtüberleben ist geplant sobald 60% der Patientinnen verstorben sind.

Morbidität

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigt sich eine deutliche und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in beiden betrachteten Studienpopulationen. Im Vergleich zu Placebo verlängert sich das mediane PFS um 5,6 (ITT) bzw. um 5,7 Monate (ITT-GVD), d.h. um mehr als 68,1% bzw. 69,2%. Dies zeigt sich entsprechend in einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression um 36% in der ITT- bzw. um 39% in der ITT-GVD-Population. Das PFS stellt, wie das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich durch die damit einhergehende Verschlechterung der Lebensqualität. Eine detaillierte Darstellung zur Patientenrelevanz von PFS in der PRIMA-Studie wird in Modul 4.1 gegeben.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) steht einer Verlängerung unter Niraparib um 5,1 in der ITT und 6,4 Monate in der ITT-GVD Population (ca. 50%) der Behandlung mit Placebo gegenüber. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug in der ITT Population unter Niraparib 17,1 Monate im Vergleich zu 12,0 Monaten unter Placebo (in der ITT-GVD Population waren es 18,0 Monate im Vergleich zu 11,6 Monaten). 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 dar. Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil von dem Ansprechen auf die vorangegangene Therapie ab. Das progressionsfreie Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung stellt hierfür einen etablierten Surrogatendpunkt dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Gesundheitszustand

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28, EQ-5D VAS und FOSI ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt und somit die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands / der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel ist. Demzufolge stellt die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands / der Lebensqualität unter aktiver Therapie im Vergleich zur ZVT, beobachtendes Abwarten, ein positives Ergebnis dar. Dies zeigt, dass Niraparib keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen hat. Das Erreichen dieses Therapieziels wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Sowohl für EORTC-QLQ-C30 (allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala) als auch für EQ-5D VAS und FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### Unerwünschte Ereignisse (UE)

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil, welches sich nicht nur in der Studie PRIMA zur Erstlinientherapie, sondern auch bereits zuvor in den Studien NOVA und NORA zur Erhaltungstherapie nach der Zweitlinientherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie gezeigt hat.

Die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE) oder den Schweregrad deren Ausprägung gering zu halten, ist unmittelbar patientenrelevant und daher ein wichtiges Therapieziel. Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass im vorliegenden Fall Niraparib als eine aktive und wirksame Substanz gegen Placebo verglichen wird.

Unter der Behandlung mit Niraparib zeigten sich im Vergleich zu Placebo häufiger UE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , schwere unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) und Studienabbrüche wegen UE. Hinsichtlich der tödlichen UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Placebo. In der ITT-GVD-Population wurden zudem häufiger UE von besonderem Interesse (incl. CTCAE Grad 1,2 und CTCAE Grad  $\geq 3$ ) beobachtet, sowie schwerwiegende UE von besonderem Interesse (wie z.B. Thrombozytopenie). Bei der monatsweisen Betrachtung der hämatologischen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, zeigt sich, dass die Inzidenz mit fortschreitender Behandlungsdauer abnimmt. Durch die geringere Inzidenz in den Folgemonaten, ist eine wichtige Voraussetzung für eine langanhaltende Therapie mit Niraparib erfüllt. Die Nebenwirkungsrate lag in der longitudinalen Betrachtung nach der stabilen Therapieeinstellung der Patientin annähernd auf Placeboniveau sowohl in der Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen als auch in der Therapieabbruchquote.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu UEs der ITT-Population mit der ITT\_GVD-Population zeigt, dass die durch die patientenindividuelle Startdosierung die Inzidenz der UEs gesenkt werden konnte. Die auftretenden UEs waren unabhängig von der Schwere der Ausprägung durch aktives Therapiemanagement (Therapieunterbrechung oder Dosismodifikation) gut beherrschbar.

Die unter der Therapie mit Niraparib am häufigsten auftretenden UE sind bekannte, temporäre Nebenwirkungen onkologischer Therapien, mit deren Behandlung erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut vertraut sind.

Es ist hervorzuheben, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Niraparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung zur Tumorkontrolle erhalten und somit weniger Nebenwirkungen erfahren, aber auch unter einem höheren Progressionsrisiko stehen.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA)**

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ für beide betrachteten Populationen, ITT und SAF, basierend auf dem Datenschnitt vom 17.11.2019 zusammen.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT/SAF-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

<b>PR-30-5017-C (PRIMA) – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=487) vs. Placebo (N=246)</b>			
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 0,90 (0,608; 1,326)	0,5873	
<b>Morbidität</b>			
Progressionsfreies Überleben	<b>HR: 0,64 (0,528; 0,766)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	beträchtlich
Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression	HR: 0,89 (0,666; 1,178)	0,4031	-
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	<b>HR: 0,69 (0,563; 0,839)</b>	<b>0,0002</b>	beträchtlich
Gesundheitszustand mittels FOSI (Gesamt)	MD: 0,0 (-0,4; 0,5)	0,9740	-
FOSI, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 1,04 (0,853; 1,280)	0,6741	-
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Gesamt)	MD: -0,2 (-2,0; 1,6)	0,8360	-
EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 1,05 (0,851; 1,290)	0,6564	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala (Gesamt)	MD: -0,3 (-2,3; 1,8)	0,7811	-
EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 1,01 (0,827; 1,244)	0,8925	-
EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI (Gesamt)	MD: 1,3 (-0,5; 3,1)	0,1438	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>PR-30-5017-C (PRIMA) – ITT/SAF-Population: Niraparib (N=487) vs. Placebo (N=246)</b>			
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 1,15 (0,926; 1,421)	0,2019	-
<b>Unerwünschte Ereignisse (SAF-Population)</b>			
Unerwünschte Ereignisse	<b>HR: 2,02 (1,715; 2,383)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade $\geq 3$	<b>HR: 5,75 (4,264; 7,741)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	<b>HR: 2,62 (1,821; 3,783)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	HR: 0,96 (0,087; 10,651)	0,9755	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	<b>HR: 4,26 (1,943; 9,321)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<b>HR: 5,59 (4,370; 7,159)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2	<b>HR: 5,42 (4,209; 6,972)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad $\geq 3$	<b>HR: 17,21 (10,063; 29,432)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<b>HR: 16,20 (5,975; 43,906)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertsdifferenz im Vergleich zu Baseline			

Ergänzend werden in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ für die beiden Subpopulationen, ITT-GVD und SAF-GVD, basierend auf dem Datenschnitt vom 17.11.2019 zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) ITT-GVD/SAF-GVD-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

<b>PR-30-5017-C (PRIMA) - ITT-GVD/SAF-GVD-Population: Niraparib (N=228) vs. Placebo (N=124)</b>			
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>			
Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache	HR: 0,96 (0,516; 1,773)	0,8876	-
<b>Morbidität</b>			
Progressionsfreies Überleben	<b>HR: 0,61 (0,468; 0,808)</b>	<b>0,0004</b>	beträchtlich
Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression	HR: 1,07 (0,689; 1,667)	0,7596	-
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	<b>HR: 0,67 (0,502; 0,892)</b>	<b>0,0058</b>	beträchtlich
Gesundheitszustand mittels FOSI (Gesamt)	MD: 0,3 (-0,3; 1,0)	0,2924	-
FOSI, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 1,01 (0,751; 1,347)	0,9648	-
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Gesamt)	MD: 0,7 (-1,9; 3,3)	0,5917	-
EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 1,03 (0,754; 1,404)	0,8504	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala (Gesamt)	MD: 0,7 (-2,2; 3,6)	0,6349	-
EORTC-QLQ-C30 allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 0,86 (0,637; 1,165)	0,3356	-
EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI (Gesamt)	MD: 1,4 (-1,1; 3,9)	0,2804	-
EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI, Zeit bis zur Verschlechterung	HR: 1,07 (0,792; 1,454)	0,6086	-
<b>Unerwünschte Ereignisse (SAF-GVD-Population)</b>			
Unerwünschte Ereignisse	<b>HR: 1,80 (1,435; 2,269)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>PR-30-5017-C (PRIMA) - ITT-GVD/SAF-GVD-Population: Niraparib (N=228) vs. Placebo (N=124)</b>			
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grade $\geq 3$	<b>HR: 4,70 (3,021; 7,317)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	<b>HR: 1,68 (1,012; 2,802)</b>	<b>0,0428</b>	geringer
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	HR: NBB	-	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	<b>HR: 5,80 (1,772; 18,970)</b>	<b>0,0010</b>	geringer
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<b>HR: 4,08 (2,906; 5,742)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad 1,2	<b>HR: 3,96 (2,805; 5,583)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit CTCAE Grad $\geq 3$	<b>HR: 17,54 (7,159; 42,957)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	geringer
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<b>HR: 6,98 (2,147; 22,704)</b>	<b>0,0002</b>	geringer
HR: Hazard Ratio; MD: Mittelwertsdifferenz im Vergleich zu Baseline NBB=Nicht berechenbar			

***Im Vergleich zu Bevacizumab***

Ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Niraparib und Bevacizumab auf Basis der PRIMA-Studie und der für Bevacizumab relevanten GOG-0218 Studie ist aus methodischen Gründen nicht sinnvoll, da wesentliche Voraussetzungen für indirekte Vergleiche nicht gegeben sind.

Eine direkte Vergleichbarkeit der Evidenz zu den unterschiedlichen Therapieregimen Niraparib und Bevacizumab ist nicht gegeben. In der deskriptiven Gegenüberstellung von Niraparib und Bevacizumab unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Kontexts der Studien ist davon auszugehen, dass keine Therapie der anderen in allen Belangen eindeutig überlegen ist.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen*****Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten***

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich für Niraparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten eine deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Zeit bis zur ersten Folgetherapie.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS für die Patientinnen der Studie PRIMA zeigt sich eindrücklich in den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression.

Die Studie PRIMA bietet die Besonderheit, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Zeitraum der Behandlung hinaus in regelmäßigen Abständen weitergeführt wurde. Mithilfe dieser longitudinalen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Populationen zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in einer Größenordnung oberhalb der klinischen Relevanzschwelle. Diese Verschlechterungen halten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an.

Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil. Unter der Behandlung mit Niraparib zeigten sich im Vergleich zu Placebo häufiger Unerwünschte Ereignisse (UE), UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ , schwere, nicht tödliche UE und Studienabbrüche wegen UE. Hinsichtlich der tödlichen UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Placebo. Die unter Therapie mit Niraparib auftretenden UE sind bekannte, zum Großteil leichte bis mittelschwere, temporäre Nebenwirkungen onkologischer Therapien, mit deren Behandlung erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut vertraut sind. Ein Großteil der beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Niraparib tritt temporär zu Beginn der Behandlung auf, obwohl die Therapie dauerhaft eingesetzt wird. Durch patientenindividuelle Dosisanpassung können unerwünschte Ereignisse reduziert werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es ist hervorzuheben, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Niraparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung zur Tumorkontrolle erhalten und somit weniger Nebenwirkungen erfahren, aber auch unter höherem Progressionsrisiko stehen. Sowohl für EORTC-QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualitäts-Skala) als auch für EQ-5D VAS und FOSI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das wichtige Therapieziel der Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands wird somit gewährleistet.

Auf der Basis der präsentierten Daten leitet GSK einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Niraparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ab.

**Im Vergleich zu Bevacizumab**

In der deskriptiven Gegenüberstellung von Niraparib zu Bevacizumab unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Kontexts der Studien und der starken limitierten Vergleichbarkeit, ist davon auszugehen, dass keine Therapie der anderen in allen Belangen eindeutig überlegen ist. Somit kann weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden von Niraparib gegenüber Bevacizumab abgeleitet werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	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)

### **Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten**

Die zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogenen Daten der Studie PR-30-5017-C (PRIMA) sind im vorherigen Abschnitt dargestellt. Auf der Basis dieser Daten leitet GSK einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Niraparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ab.

Hierfür sprechen die deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS für die Patientinnen der Studie PRIMA zeigt sich eindrücklich in den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression, wie nachfolgend dargestellt.

Die unter Therapie mit Niraparib auftretenden UE sind bekannte, zum Großteil leichte bis mittelschwere, temporäre Nebenwirkungen onkologischer Therapien, mit deren Behandlung erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut vertraut sind. Es ist hervorzuheben, dass die Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Niraparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung zur Tumorkontrolle erhalten und somit weniger Nebenwirkungen erfahren, aber auch unter höherem Progressionsrisiko stehen.

### **Zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS in der PRIMA-Studie**

In der vorgelegten Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt sich für Niraparib gegenüber Placebo ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS). Patientinnen unter Niraparib hatten ein 36% bzw. 39% niedrigeres Risiko für eine Progression, als Patientinnen, die Placebo erhalten haben.

Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus den folgenden Punkten:

- In der Indikation Ovarialkarzinom ist nach einem Rezidiv die Chance für eine Langzeitprogressionsfreiheit sehr gering. Dementsprechend befinden sich die Patientinnen ab der Progression meist in einer palliativen Behandlungssituation. Deshalb hat eine Progression direkte Auswirkungen auf die Therapie und die Therapieziele, aus denen sich eine zusätzliche körperliche und psychologische Belastung ergibt.
- Die direkten Folgen der Progression auf die Therapie und die Therapieziele sowie die Zunahme der Symptomlast haben zur Folge, dass viele Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine Angst vor der Progression entwickeln, die die Lebensqualität stark beeinflusst.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In der Literatur wurde mehrfach gezeigt, dass PFS ein für Patientinnen mit Ovarialkarzinom zentraler Endpunkt bei der Bewertung von Behandlungserfolg darstellt. Über das Anwendungsbiet der Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms hinaus wird ebenfalls von einer Patientenrelevanz der Progression ausgegangen.
- Darüber hinaus ist es internationaler Konsens, dass PFS gegenüber Gesamtüberleben, gerade bei Erstlinientherapien, relevante Vorteile bezüglich der Reduzierung von Ergebnisverzerrungen durch mögliche Wechsel des Behandlungsarms oder Folgetherapien hat.
- Zusätzlich wird eine Verlängerung des PFS von der europäischen Zulassungsbehörde EMA per se als Nutzen für Patienten angesehen. Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist als ein klinisch valider Endpunkt für das Überleben anerkannt und stellt nach Ansicht der EMA und weiterer Zulassungsbehörden z. B. dann einen akzeptablen primären Endpunkt dar, wenn weitere Therapien verabreicht werden können, die sich auf das Gesamtüberleben (OS) auswirken.
- Über die oben genannten Punkte hinaus ist es ebenfalls Konsens, dass die Patientenrelevanz von PFS nach Möglichkeit auch durch weitere patientenrelevante Endpunkte untermauert werden sollte. Zu diesen patientenrelevanten Endpunkten zählen etablierte Messinstrumente für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, wie der EORTC-QLQ-C30 oder der Morbiditätsendpunkt EQ-5D-VAS.

Aufgrund der radiologischen Bestimmung des Progresses bleibt die Patientenrelevanz von PFS in der deutschen Nutzenbewertung jedoch weiterhin umstritten. Das Dossier zur Nutzenbewertung von Robociclib als Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie, argumentiert ebenfalls für die Patientenrelevanz von PFS. Allerdings konnte auf Grundlage der Daten im Dossier kein Zusammenhang zwischen PFS und Lebensqualität gezeigt werden, da entsprechende Endpunkte nur bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben wurden. In den tragenden Gründen zum Beschluss bezüglich PFS schreibt der G-BA daher: „um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich“ (vgl. Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Ribociclib, 2020).

Die Studie PRIMA bietet die Besonderheit, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Zeitraum der Behandlung hinaus weitergeführt wurde mit Messungen zum Ende der Behandlung, sowie 4, 8, 12 Wochen und dann alle 12 Wochen nach Behandlungsende. Wie vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Robociclib gefordert, zeigt GSK im vorliegenden Dossier mittels einer Analyse dieser longitudinalen Daten, dass Progression in einem direkten Zusammenhang mit einer Reduzierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Morbidität steht. Dieses Vorgehen wurde mit



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dem G-BA auch im Rahmen des Beratungsgesprächs zur vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert.

In der PRIMA-Studie wurde das Fortschreiten der Erkrankung bis zur primären Auswertung durch ein zentrales, verblindetes und unabhängiges Review-Komitee unter Berücksichtigung aller klinischen Untersuchungsergebnisse vorgenommen. Für den in diesem Dossier dargestellten späteren Datenschnitt wird die Beurteilung des Prüfarztes herangezogen. Neben klinischen Zeichen und Symptomen einer fortschreitenden Erkrankung wurden dazu eine radiologische Bewertung nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien Version 1.1 sowie weitere diagnostische Testverfahren herangezogen. Darüber hinaus erfolgte eine engmaschige Kontrolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Morbidität mit einer Reihe von PRO-Messinstrumenten, wie die folgende Übersicht zeigt:

Tabelle 1-10: PRO-Endpunkte im zeitlichen Verlauf der PRIMA-Studie

Zeitpunkt		Messinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und FOSI	Messinstrumente zur Morbidität wie z.B. EQ-5D VAS
Bis zur Progression	Alle 8 Wochen – für die Dauer von 56 Wochen Danach alle 12 Wochen während die Patientin Studienmedikation erhält	X	X
Nach der Progression	Ende der Behandlung	X	X
	4, 8, 12 Wochen und dann alle 12 Wochen	X	X

Mithilfe dieser longitudinalen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Dazu wurden zunächst die Patientinnen mit einer Progression für die weiteren Analysen selektiert. Die selektierte Teilpopulation umfasst somit ca. 63% der untersuchten Gesamtpopulationen der PRIMA Studie.

In dieser Teilpopulation wurde dann auf patientenindividueller Ebene zunächst der letzte PRO-Messzeitpunkt vor der Progression bestimmt. Anschließend erfolgte – wiederum patientenindividuell – die Bestimmung der für diesen Zweck relevanten Zeitpunkte nach der Progression: zum Ende der Behandlung; und 4, 8, 12, 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Laut Studienprotokoll oblag es im Fall einer Progression der klinischen Einschätzung des behandelnden Prüfarztes, ob die Behandlung noch bis zur nächsten geplanten Visite fortgesetzt wurde oder bereits vorher beendet wurde.

Um die Veränderung der PRO-Werte im Zusammenhang mit der Progression zu untersuchen, wurden patientenindividuelle Differenzen von den Nach-Progressions-Werten zum letzten Vor-Progressionswert berechnet und anschließend sowohl deskriptiv als auch inferenzstatistisch ausgewertet. Des Weiteren wurden PRO-Messwerte mithilfe eines MMRM („Mixed Model for Repeated Measurements“) analysiert. Bei diesen Modellen wurden für jeden Nach-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Progressions-Zeitpunkt die Werte bis zu diesem Zeitpunkt berücksichtigt. Sämtliche Analysen wurden separat für die beiden für dieses Dossier relevanten Populationen (ITT-Population bzw. ITT-GVD-Population) durchgeführt. Um die Relevanz der beobachteten Veränderungen (Vor-Progression vs. Nach-Progression) beurteilen zu können, wurde auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertsdifferenzen inklusive der zugehörigen 95%- Konfidenzintervalle zurückgegriffen.

Im Folgenden sind die wesentlichen Ergebnisse für die vier untersuchten PRO-Endpunkte dargestellt. Weitergehende Analysen sind in Modul 4.1 und in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

### ***EORTC-QLQ-C30 (allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala)***

Hier korrespondiert eine Verschlechterung der Lebensqualität mit einer Verringerung der entsprechenden Skalenwerte.

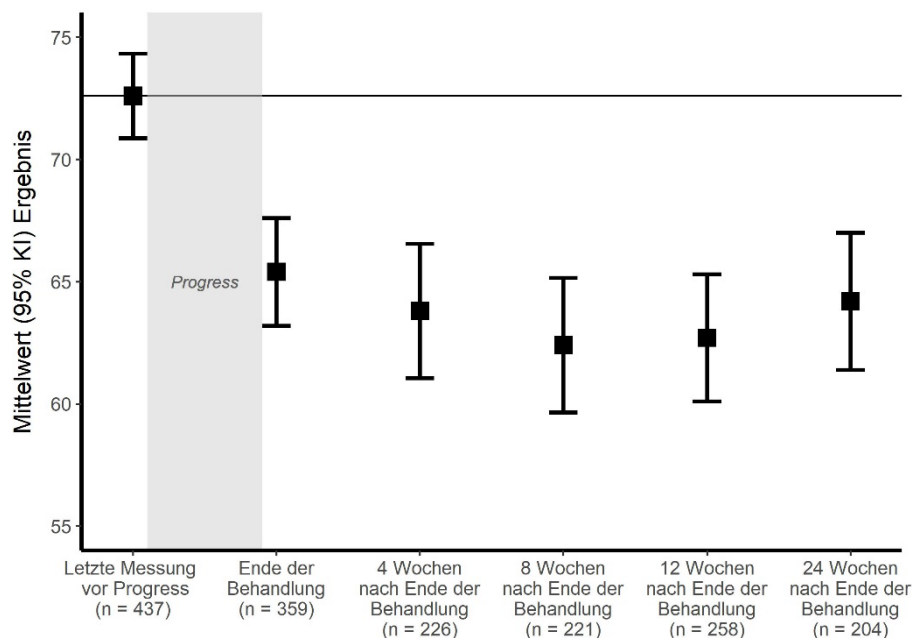


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30 vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**EORTC-QLQ-OV28 (Symptomskala "Abdominal/GI")**

Hier korrespondiert eine Verschlechterung der Symptomatik/Lebensqualität mit einer Erhöhung der entsprechenden Skalenwerte.

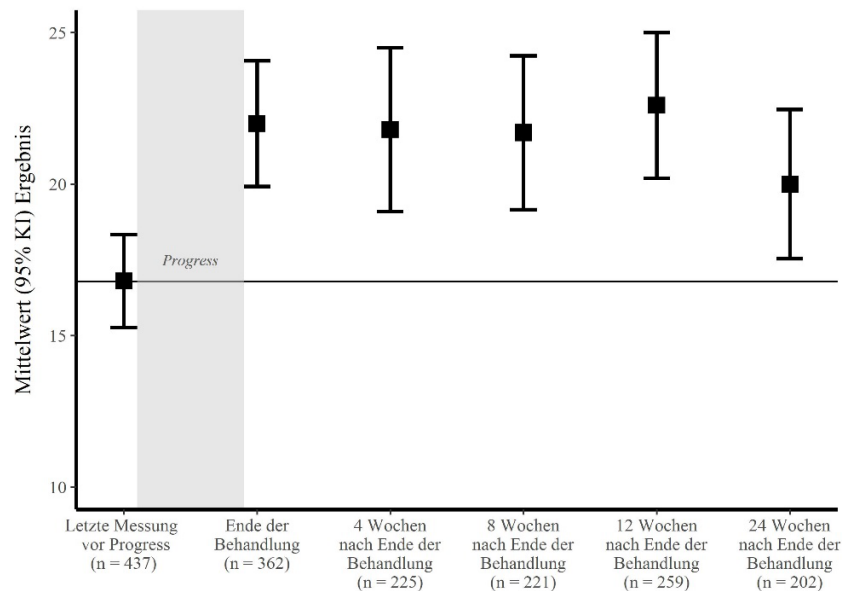


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EORTC-QLQ-OV28 Abdominal/GI vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall

**FOSI**

Hier korrespondiert eine Verschlechterung der Lebensqualität mit einer Verringerung der entsprechenden Skalenwerte.

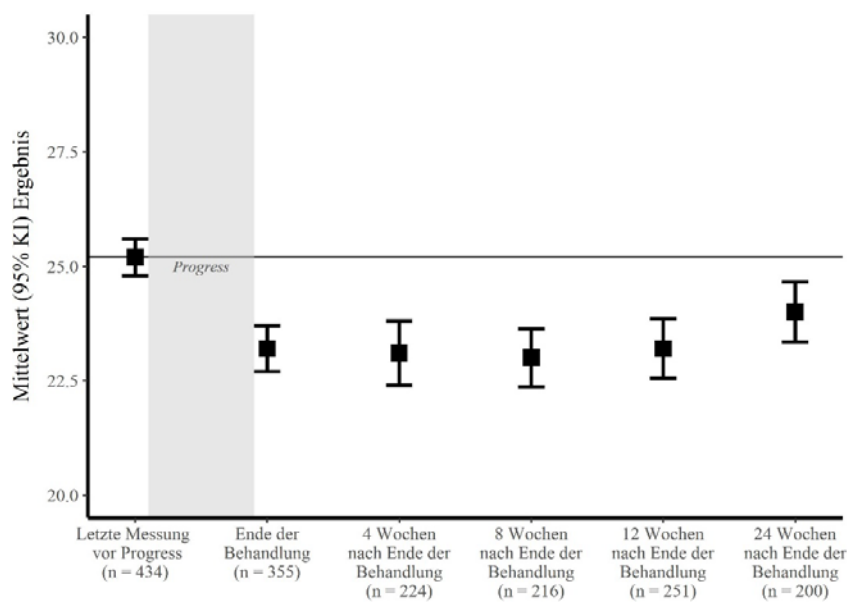


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des FOSI vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression); KI: Konfidenzintervall

### ***EQ-5D-VAS***

Hier korrespondiert eine Verschlechterung der Lebensqualität mit einer Verringerung der entsprechenden Skalenwerte.

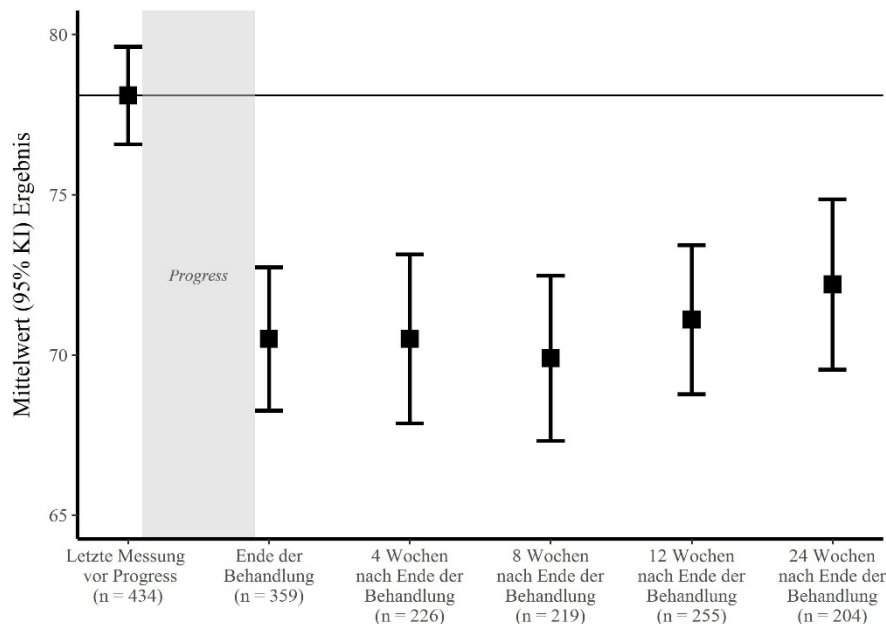


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des EQ-5D VAS vor Progression (Baseline) und nach Progression (ITT, Patientinnen mit Progression). KI: Konfidenzintervall

Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Populationen zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant. Diese Verschlechterung hält bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an. Die Größenordnung der Veränderungen nach Progression liegt größtenteils oberhalb der jeweilig etablierten klinischen Relevanzschwelle. Zur Beurteilung der Relevanz der beobachteten Verschlechterung wurde die vom IQWiG empfohlenen Irrelevanzschwelle von 0,2 für die SMD angewendet. Da insbesondere in der ITT-Population alle 95%-Konfidenzintervalle vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle liegen, kann davon ausgegangen werden, dass die durch die Progression ausgelösten Effekte auf den Verlauf der Lebensqualität und der Morbidität für die Patientinnen relevant sind. Aufgrund der ähnlichen Ergebnisse der zahlreichen Sensitivitätsanalysen kann davon ausgegangen werden, dass dieser Zusammenhang robust ist. Selbst in der deutlich kleineren ITT-GVD-Population zeigt sich dieses Bild konsistent zur ITT-Population.

Somit konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem in der PRIMA-Studie erhobenen Endpunkt PFS um einen patientenrelevanten Endpunkt für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom handelt und aus den Ergebnissen ein patientenrelevanter Zusatznutzen im Sinne von § 35 Abs. 1b SGB V abgeleitet werden kann.

### **Im Vergleich zu Bevacizumab**

Bevacizumab wird initial in Kombination mit einer Chemotherapie gegeben und erst nachfolgend als Monotherapie in der Erhaltungstherapie fortgeführt. Niraparib wird als Erhaltungstherapie nach dem Ansprechen auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie initiiert. Die Therapieentscheidung nach Maßgabe des Arztes wird bereits vor der Gabe von Niraparib getroffen, da schon mit Beginn der Chemotherapie über den Einsatz von Bevacizumab entschieden wird. Somit erfüllt auch die PRIMA-Studie für Niraparib die Anforderung der ZVT nach einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, da nur Patienten ohne vorherige Gabe oder mit eines u. a. nebenwirkungsbedingten Abbruchs von Bevacizumab während der Chemotherapie eingeschlossen wurden.

Ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Niraparib und Bevacizumab auf Basis der PRIMA-Studie und der für Bevacizumab relevanten GOG-0218 Studie ist aus methodischen Gründen nicht sinnvoll, da wesentliche Voraussetzungen für indirekte Vergleiche nicht gegeben sind: So ist eine grundlegende Annahme für die Durchführung indirekter Vergleiche eine vergleichbare Verteilung effektmodifizierender Variablen in den einzubeziehenden Studien. Insbesondere müssen die Studien- und Patientencharakteristika der Studien vergleichbar (Ähnlichkeitsannahme) sein.

Bei der Gegenüberstellung der PRIMA-Studie zu Niraparib mit der GOG-0218-Studie zu Bevacizumab muss berücksichtigt werden, dass Bevacizumab bereits während der vorangegangenen Chemotherapie verabreicht worden ist und dann als Erhaltungstherapie weitergeführt wurde. Der während der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab beobachtete Therapieeffekt wird somit vom Therapieeffekt während der vorangegangenen Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab beeinflusst. In PRIMA wurde Niraparib als Erhaltungstherapie erst im Anschluss an eine Chemotherapie verabreicht. Diese potenzielle Imbalance zwischen den Studien, die mit gängigen statistischen Methoden nicht kontrolliert werden kann, muss als mögliche Quelle für Verzerrung und Unsicherheit angesehen werden.

Hinsichtlich des eingeschlossenen Patientenkollektivs unterscheiden sich die Studien PRIMA und GOG-0218 deutlich. Insbesondere bei Betrachtung des Anteils des prognostisch sehr günstigen Kollektivs der Stadium III makroskopisch Tumor-frei operierten Patientinnen wird der Unterschied der beiden Studien deutlich: in der PRIMA-Studie waren nur 0,4% der teilnehmenden Patientinnen diesem Stadium zuzuordnen, während es in GOG-0218 ca. 34% der Patientinnen waren. Zusätzlich unterscheiden sich beide Studien maßgeblich in ihrer Methodik zur Erfassung der Endpunkte. Schlussendlich verfügen die Studien PRIMA und GOG-0218 nicht über einen gleichen Komparator, der als Brückenkomparator für einen formalen adjustierten indirekten Vergleich notwendig wäre. Aus diesen methodischen Gründen ist ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Niraparib und Bevacizumab nicht sinnvoll.

Bei einer unadjustierten Gegenüberstellung der Ergebnisse von PRIMA und GOG-0218 unter Berücksichtigung des jeweiligen Kontextes zeigt sich folgendes Bild in Tabelle 1-11:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Gegenüberstellung der publizierten Ergebnisse zu Wirksamkeit aus PRIMA und GOG-0218

Studie		PR-30-5017-C (PRIMA)	GOG-0218	
		Niraparib vs. Placebo	Carboplation + Paclitaxel + Bevacizumab vs. Carboplation + Paclitaxel + Placebo	Carboplation + Paclitaxel + Bevacizumab mit Fortführung als Erhaltungstherapie vs. Carboplation + Paclitaxel + Placebo
<b>PFS</b>				
Gesamt-population	HR [95%CI] mPFS [Monate]	0,64 [0,53-0,77] 13,8 vs. 8,2	0,91 [0,80-1,04] 11,2 vs. 10,3	0,72 [0,63-0,82] 14,1 vs. 10,3
<b>OS**</b>				
Gesamt-population	HR [95%CI] Überleben nach 24 Monaten	0,90 [0,61-1,33] 84% vs. 77%	1,06 [0,94 – 1,20] 70,9% vs. 71,7%	0,96 [0,85 – 1,09] 74,5% vs. 71,7%
** Reifegrad der Überlebensdaten in PRIMA: 15,3%				

Wie in diesem Dossier dargestellt, bietet die Therapie mit Niraparib eine signifikante und relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Für das Gesamtüberleben zeigt sich in PRIMA zwar eine numerische Verbesserung unter Niraparib, allerdings wurde das mediane Überleben aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der noch laufenden Studie noch nicht erreicht. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben nach wie vor als unreif zu erachten. Zusätzlich zeigen sich unter Niraparib keine nachteiligen Effekte auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen. Somit spiegelt sich auch in diesen Aspekten unmittelbar das Ziel der Erhaltungstherapie – Aufrechterhaltung des derzeitigen Status der Patientinnen – wider.

Die Studienergebnisse der GOG-0218, zeigen, dass sich der nachweisbare und signifikante Vorteil der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nur in dem Arm zeigt, welcher Bevacizumab als Erhaltungstherapie weiterführt. Der positive Effekt zeigt sich jedoch als nicht dauerhaft, was anhand des fehlenden OS-Vorteils ersichtlich wird. Zusätzlich wurde unter Bevacizumab eine geringe, aber signifikante Verschlechterung der Lebensqualität beobachtet.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten durch den PARP-Inhibitor Niraparib als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf die Platin-basierte Erstlinientherapie eine zusätzliche Option der Therapie. Hinsichtlich Patientenpräferenz und Lebensqualität gibt es Vorteile von Niraparib gegenüber der Bevacizumab-Therapie, bei einer klinischen Effektivität auf vergleichbarem Niveau.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine direkte Vergleichbarkeit der Evidenz zu den unterschiedlichen Therapieregimen Niraparib und Bevacizumab nicht gegeben ist. In der Gegenüberstellung von Niraparib und Bevacizumab unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Kontexts der Studien davon auszugehen, dass keine Therapie der anderen in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

allen Belangen eindeutig überlegen ist. Somit kann weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden von Niraparib gegenüber Bevacizumab abgeleitet werden.

## 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 alle erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen (FIGO-Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

*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)*

Die derzeitige Standardtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht gemäß der aktuellen Version der S3 Leitlinie (Version 4.0, Stand März 2020) aus einer primären Debulking-Operation mit anschließender Platin-haltiger Chemotherapie und verfolgt einen kurativen Therapieansatz. Ferner kann Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie bei entsprechender vorheriger Gabe während der Chemotherapie gegeben werden. Trotz der umfassenden Primärtherapie kommt es bei ca. zwei Dritteln der Patientinnen zu Rezidiven, welche in der Regel zum Tod führen.

Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen für die Erhaltungstherapie des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie. Die Erhaltungstherapie sollte daher bei tumorfreien Patientinnen das Auftreten eines Rezidivs vermeiden bzw. die Zeit bis zum Rezidiv verlängern. Ferner sollte sie ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität aufweisen und somit eine gute Lebensqualität erhalten können.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Deutschland ist seit 2019 Olaparib zugelassen für das high-grade, epitheliale, BRCA 1/2-mutierte Ovarialkarzinom, nach Ansprechen auf eine Platin-basierten Chemotherapie, als Erstlinien-Erhaltungstherapie die Behandlung mit dem PARP-Inhibitor.

Mit Niraparib steht eine gezielte, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption unabhängig vom Biomarkerstatus zur Verfügung, mit der die rezidivfreie Zeit verlängert und Rezidive potenziell vermieden werden können. Darüber hinaus wird unter Niraparib das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie verhindert bzw. hinausgezögert. 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 PRIMA mit Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom nach Ansprechen (partiell oder vollständig) auf ihre letzte Platin-basierte Chemotherapie überzeugt. Niraparib trägt somit wesentlich zur Deckung des beschriebenen therapeutischen Bedarfs in der Indikation bei.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 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 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	2.011 – 2.806
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: 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	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	2.011 – 2.806
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
<i>Zu bewertendes Arzneimittel – Packungsgröße 56 Stück</i>		
A	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen (FIGO Stadium III und IV) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritoneal-karzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	1. Jahr: 65.554,80 €  Folgejahre <sup>1</sup> : 65.540,30 €- 65.542,50 €
<i>Zu bewertendes Arzneimittel – Packungsgröße 84 Stück</i>		
A	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen (FIGO Stadium III und IV) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritoneal-karzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	1. Jahr: 65.519,34 €  Folgejahre <sup>1</sup> : 65.504,84 €- 65.507,04 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
<sup>1</sup> : Nach dem 1. Jahr soll in periodischen Abständen eine Kontrolle des Blutbilds stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen.		

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV	Bevacizumab	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV	1. Jahr: 68.569,27 €  Folgejahr <sup>1</sup> : 17.292,33 €
A	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen (FIGO Stadium III und IV) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade epithelialen (FIGO Stadium III und IV) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p><sup>1</sup>: Die Gabe von Bevacizumab darf laut Fachinformation nur bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten verabreicht werden. Deswegen kann im zweiten Jahr eine Therapie nur noch für maximal drei Monate (≙ 4 Zyklen) erfolgen.</p>				

## 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 dem EPAR und der Fachinformation (Stand Oktober 2020) von Zejula befinden sich zusammengefasst folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Die Behandlung mit Zejula sollte von einem mit der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel vertrauten Arzt begonnen und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Dosierung und Art der Anwendung** (siehe Abschnitt 4.2)

### Dosierung

#### *Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms*

Die empfohlene Anfangsdosis von Zejula ist 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht  $\geq 77$  kg und Thrombozytenausgangswerten  $\geq 150.000/\mu\text{L}$ , beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Zejula jedoch 300 mg (drei 100-mg-Kapseln), einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

#### *Erhaltungstherapie zur Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms*

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 oder dem Auftreten von Toxizitäten fortzuführen.

#### *Versäumte Einnahme*

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

#### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

Die empfohlenen Dosismodifizierungen zum Umgang mit Nebenwirkungen finden sich in Tabellen 1, 2 und 3.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Unterbrechung der Einnahme und anschließend eine Wiederaufnahme der Behandlung mit der niedrigeren Dosis empfohlen. Bestehen trotz Therapieunterbrechung von 28 Tagen weiterhin Nebenwirkungen, wird das Absetzen von Zejula empfohlen. Sind Nebenwirkungen mit diesen Maßnahmen einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktion nicht beherrschbar, wird das Absetzen von Zejula empfohlen.

<b>Tabelle 1: Empfohlene Dosismodifizierungen zum Umgang mit Nebenwirkungen</b>		
Höhe der Anfangsdosis	200 mg	300 mg
Erste Dosisreduktion	100 mg/Tag	200 mg/Tag (zwei 100-mg-Kapseln)
Zweite Dosisreduktion	Absetzen des Arzneimittels.	100 mg/Tag* (eine 100-mg-Kapsel)

\*Falls eine weitere Dosisreduktion unter 100 mg/Tag erforderlich ist, setzen Sie Zejula ab.

<b>Tabelle 2: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen</b>	
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 bestehen bleibt.	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 gemäß Tabelle 1.</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 oder Absetzen von Zejula gemäß Tabelle 1.</li> </ul>
Behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad $\geq$ Grad 3 nach CTCAE, die unter der Therapie mit Zejula in einer Dosierung von 100 mg/Tag über mehr als 28 Tage anhält.	Abbrechen der Therapie.

\*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

<b>Tabelle 3: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen</b>
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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Tabelle 3: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen</b>	
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 Antikoagulanzen 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>
Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$	<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 Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1 nach klinischem Ermessen.</li> <li>Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt <math>&lt; 75.000/\mu\text{l}</math> liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1 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 Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung gemäß Tabelle 1.</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 $< 1.000/\mu\text{l}$ oder Hämoglobinkonzentration $< 8 \text{ g/dl}$	<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 1.500/\mu\text{l}</math> oder der Hämoglobinkonzentration auf <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math>.</li> <li>Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung gemäß Tabelle 1.</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>

*Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht unter einer Erhaltungstherapie zur Behandlung des*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*rezidivierenden Ovarialkarzinoms*

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 Patientinnen*

Bei älteren Patientinnen ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zum Einsatz bei Patientinnen ab dem 75. Lebensjahr stehen nur wenige klinische 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).

*Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-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** (siehe Abschnitt 4.3)

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** (siehe Abschnitt 4.4)Hämatologische Nebenwirkungen

Bei mit Zejula behandelten Patientinnen wurden hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie) beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Für Patientinnen mit geringerem Körpergewicht oder niedrigeren Thrombozytenausgangswerten kann ein erhöhtes Risiko für Thrombozytopenien vom Schweregrad 3+ bestehen (siehe Abschnitt 4.2).

Zur Überwachung klinisch relevanter 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, einschließlich Panzytopenie, 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

Fälle eines myelodysplastischen Syndroms bzw. einer akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) wurden bei Patientinnen, die mit Zejula Mono- oder Kombinationstherapie in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden, beobachtet.

Die Dauer der Behandlung mit Zejula bei Patientinnen, die in der Folge ein MDS oder eine AML entwickelten, variierte zwischen 0,5 Monaten und mehr als 4,9 Jahren. Die Fälle waren typisch für ein(e) sekundäre(s) MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie. Alle Patientinnen hatten mehrere Platin-haltige Chemotherapieeregime erhalten, und viele von ihnen waren auch mit weiteren DNA-schädigenden Substanzen und Bestrahlungen behandelt worden. Manche 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 (siehe Abschnitt 4.8). Eine vorbestehende Hypertonie sollte adäquat beherrscht sein, bevor eine Behandlung mit Zejula begonnen wird. Der Blutdruck sollte unter der Behandlung mit Zejula in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach im ersten Jahr

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

monatlich und dann regelmäßig kontrolliert werden. Die Kontrolle des Blutdrucks zu Hause kann für geeignete Patienten in Betracht gezogen werden und die Patienten sollen angewiesen werden, bei einem Anstieg des Blutdrucks ihren Arzt zu kontaktieren.

Eine Hypertonie sollte, wenn nötig, medikamentös mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln als auch 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.

Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom (PRES)

Es gibt Berichte über das Posteriore Reversible Encephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten, die Zejula erhalten (siehe Abschnitt 4.8). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Erkrankung, die mit sich schnell entwickelnden Symptomen wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen, verändertem Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikaler Blindheit mit oder ohne damit verbundener Hypertonie einhergehen kann. Die Diagnose eines PRES erfordert eine Bestätigung durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT).

Im Fall eines PRES wird empfohlen, Zejula abzusetzen und spezifische Symptome wie Bluthochdruck zu behandeln. Die Sicherheit der Wiederaufnahme der Zejula-Therapie bei Patienten, bei denen zuvor PRES aufgetreten ist, ist nicht bekannt.

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, Lapp-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** (siehe Abschnitt 4.5)

### 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, BSEP, MRP2 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) oder des Multidrug-Resistance-Associated-Proteins 2 (MRP2). Der wesentliche primäre Metabolit M1 ist kein Substrat von P-gp, BCRP, BSEP oder MRP2. Niraparib ist kein Substrat von Multidrug and Toxin Extrusion (MATE)-1 oder 2, wohingegen M1 ein Substrat beider Enzyme ist.

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

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

##### *Niraparib als Substrat der renalen Aufnahme-Transporter (OAT1, OAT3 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ArzneimittelHemmung 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 Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP3A4-abhängig ist. Das gilt insbesondere für Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Alfentanil, Ergotamin, Pimozid, Quetiapin und Halofantrin).

Hemmung von UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGTs)

Niraparib übte keine inhibitorische Wirkung auf die UGT-Isoformen (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, und UGT2B7) bis 200 µM *in vitro* aus. Daher ist das Potenzial für eine klinisch relevante Inhibierung von UGTs durch Niraparib minimal.

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 konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden. M1 ist kein Induktor von CYP1A2. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP1A2-abhängig ist. Das gilt insbesondere für Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Clozapin, Theophyllin und Ropinirol).

Hemmung von Efflux-Transportern (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 und MATE1/2)

Niraparib ist kein Inhibitor von BSEP oder MRP2. 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.

Der wesentliche primäre Metabolit M1 scheint kein Inhibitor von P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 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)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder 1B3 (OATP1B3).

*In vitro* ist Niraparib ein schwacher Inhibitor des Organo-Kation-Transporters 1 (OCT1), mit einer  $IC_{50}$  von 34,4  $\mu$ M. Es ist daher Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit Wirkstoffen 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** (siehe Abschnitt 4.6)

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 wurden 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** (siehe Abschnitt 4.7)

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** (siehe Abschnitt 4.9)

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