

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib (Zejula)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen
Ovarialkarzinoms*

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

Stand: 23.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM- und FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms	15
Tabelle 3-2: Zusammenfassung des Grading der epithelialen Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014.....	16
Tabelle 3-3: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz der Zielpopulation	25
Tabelle 3-4: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz der Zielpopulation	28
Tabelle 3-5: Veränderung der 5-Jahres-Prävalenz (Quelle: ⁴² ZfKD, 2020).....	29
Tabelle 3-6: Veränderungen in der Anzahl der Neuerkrankungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (C56) (Quelle: ⁴³ ZfKD, 2020).....	29
Tabelle 3-7: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation	30
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (¹⁵ GSK, 2020)	58
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2015-2016, je 100.000 (Quelle: (¹⁸ RKI, 2020)).....	13
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Alanin-Aminotransferase
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCRP	Breast Cancer Resistant Protein (Humanes Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2
BSEP	Bile Salt Export Pump (Gallensalzexportpumpe)
CE	Carboxylesterase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
dl	Deziliter
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSB	Doppelstrangbruch
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
h	Hour (Stunde)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRP	Multidrug-Resistance-Associated-Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
NBS1	Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1
OAT	Organo-Anion-Transporter
OCT	Organo-Kation-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-authorisation efficacy study
PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
PASS	Post-authorisation safety study
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progressionsfreies Überleben zweite Krankheitsprogression
P-gp	P-Glykoprotein
PRES	Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SPM	Sekundäre Primär-Malignität

TFST	Time to First Subsequent Treatment (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TNM	Tumor, (lymph) Nodes, Metastasis (Tumor, Nodus, Metastasen)
UGT	UDP-Glucuronosyl-Transferase
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales (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, lautet gemäß dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA):

„Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von

- beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)
- Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)“

(¹G-BA, 2020).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zur Definition der ZVT für Niraparib als Erhaltungstherapie in der Erstlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms wurde am 19.06.2020 eine Beratungsanfrage an den G-BA gestellt (Vorgangsnummer: 2020-B-178). Das entsprechende Beratungsgespräch fand am 27.08.2020 statt (¹G-BA, 2020).

In der finalen Niederschrift vom 15.10.2020 zum Gespräch wurde vom G-BA für das geplante Anwendungsgebiet:

„Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade (FIGO Stadium III und IV) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritoneal-karzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (vollständig oder partiell) befinden“

folgende ZVT festgelegt:

„Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von

- beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)
- Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)“ (¹G-BA, 2020).

Der G-BA hat außerdem auf verschiedene Kriterien, die beachtet werden müssen, hingewiesen. Voraussetzung für die Aufnahme eines Arzneimittels in die ZVT sei die Zulassung im jeweiligen Anwendungsgebiet. Zusätzlich solle ein durch den G-BA festgestellter patientenrelevanter Nutzen bestehen. Eine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie komme für das zu bewertende Arzneimittel nicht in Frage. Des Weiteren führte der G-BA aus, dass die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet gehören soll. Im Zuge dessen wurde eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien durchgeführt (¹G-BA, 2020).

Zudem fand für die Festlegung der ZVT eine schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) statt. Nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird folgende Therapie als zweckmäßiger Vergleich für die Bewertung von Niraparib im genannten Anwendungsgebiet angesehen:

„... eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von

- beobachtendem Abwarten
- Bevacizumab
- Olaparib bei BRCA 1/2 Mutation“ (¹G-BA, 2020).

Laut G-BA liegt insgesamt für eine Erhaltungstherapie nach vorheriger platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie des fortgeschrittenen *BRCA*-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms nur eine limitierte Evidenz vor. Aus den vorliegenden Leitlinien könne nicht abgeleitet werden, dass eine Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird (¹G-BA, 2020). Bezüglich des PARP-Inhibitors Olaparib stellt der G-BA fest, dass der therapeutische Stellenwert von Olaparib derzeit noch nicht abschließend beurteilbar sei (¹G-BA, 2020). Somit berücksichtigt der G-BA Olaparib nicht als Teil der ZVT, obwohl von den Fachgesellschaften empfohlen.

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Niraparib im relevanten Anwendungsgebiet gegenüber der ZVT „beobachtendem Abwarten“ mittels der PRIMA-Studie und gegenüber dem alternativen Therapieregime „Bevacizumab“ mittels deskriptiver Gegenüberstellungen der vorhandenen Evidenz dargestellt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Bestimmung der ZVT wurde der finalen Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch mit Schreiben vom 15.10.2020 entnommen. Weitere Informationen wurden aus der Fachinformation von Zejula entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-178. 2020. 16.10.2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

In diesem Dossier wird Niraparib für das zugelassene Anwendungsgebiet „als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben“ betrachtet (¹GSK, 2020).

Es wird davon ausgegangen, dass sich alle serösen Tumore des kleinen Beckens direkt oder indirekt von den Eileitern ableiten lassen (²Meinhold-Heerlein, et al., 2015;³Diebold, 2014). Dies wird in den Klassifikationen berücksichtigt. Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Version 4.0 – März 2020) hat die neue Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane aus dem Jahre 2014 übernommen und fasst Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) zusammen (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Die 2017 in Kraft getretene Aktualisierung der Tumour Node Metastasis (TNM)-Klassifikation nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) berücksichtigt diese Einteilung. Eileiter- und peritoneale Neoplasien werden aufgrund ihres gleichen Ursprungs, vergleichbarer Molekularpathologie und klinischer Charakteristiken mit dem Ovarialkarzinom als eine Tumorentität verstanden (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁵Hennessy, et al., 2009). Dieser Klassifikation folgend werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier alle drei Karzinomarten gemeinsam übergreifend unter dem Begriff „Ovarialkarzinom“ erfasst.

Das Ovarialkarzinom, die maligne Tumorerkrankung der Eierstöcke, stellt mit ungefähr 3,1 % aller bösartigen Neubildungen der Frauen und mit 5,2 % aller Krebssterbefälle nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁶RKI, 2019). Etwa eine von 75 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs (⁶RKI, 2019).

Ätiologie und Pathogenese – Ursachen und Risikofaktoren

Die Entstehung eines Ovarialkarzinoms wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Eine entscheidende Rolle spielt dabei die genetische Prädisposition. Frauen, deren Verwandte ersten

Grades Brust-, oder Eierstockkrebs hatten, sowie Frauen mit Brust-, Gebärmutterkörper- oder Darmkrebs, erkrankten häufiger an Eierstockkrebs (⁶RKI, 2019). Mittels molekulargenetischer Untersuchungen wurden in den letzten Jahren zahlreiche Risikogene identifiziert, darunter die Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene 1 und 2 (*BRCA1/2*), deren Mutationen mit einer deutlichen Erhöhung des Erkrankungsrisikos einhergehen (⁶RKI, 2019;⁷Ledermann, et al., 2013). Auf populationsbasierten Daten beruhende Studien berichten, dass Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 40 - 65 % für Brust- und von 39 % für Eierstockkrebs aufweisen. Für die Trägerinnen einer *BRCA2*-Mutation beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom etwa 11 – 27 % (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁸Kirchhoff, et al., 2012;⁹Stevens, et al., 2012;¹⁰Couch, et al., 2013;¹¹Antoniou, et al., 2003;¹²Chen, et al., 2006;¹³Ataseven, et al., 2020). Weitere Risikogene für das erbliche Ovarialkarzinom sind u.a. *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *CHEK2*, *MRE11A*, *BARD1*, *BRIP1*, *NBS1* oder *ATM* (¹⁴Eoh, et al., 2018;¹⁵Incorvaia, et al., 2017). 26,4% aller Patientinnen mit Primärdiagnose oder Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms weisen mindestens eine Mutation in den genannten Hochrisikogenen bzw. weiteren etablierten Risikogenen auf (¹⁶Harter, et al., 2017).

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms sind Adipositas, Ovarialzysten oder hormonelle Faktoren. So erhöhen Kinderlosigkeit bzw. Unfruchtbarkeit das Risiko, während viele Geburten, längere Stillzeiten oder Faktoren, die die Ovulation unterdrücken (Ovulationshemmer, „Pille“) das Risiko senken (⁶RKI, 2019).

Das Risiko an Eierstockkrebs zu erkranken, steigt vor allem mit zunehmendem Alter (Abbildung 3-1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren (⁶RKI, 2019). Generell geht ein hohes Erkrankungsalter mit einer schlechteren Prognose einher (¹⁷Ezzati, et al., 2014).

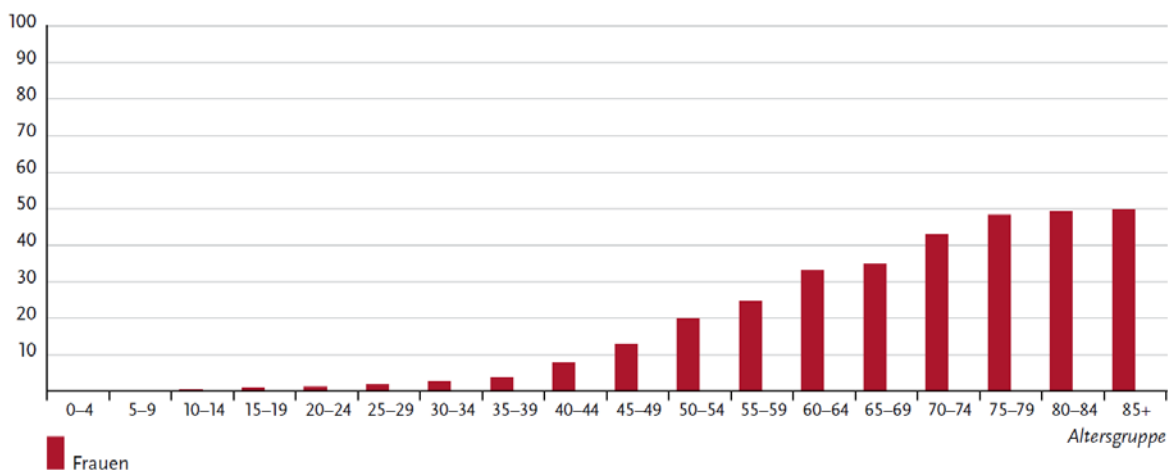


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Ovarialkarzinom (ICD-10 C56) in Deutschland für 2015-2016, je 100.000 (Quelle: (¹⁸RKI, 2020))

Symptomatik und natürlicher Verlauf

Die Erkrankung verursacht über lange Zeit keine oder nur unspezifische abdominelle Beschwerden, insbesondere solange das Tumorwachstum nur auf die Eierstöcke begrenzt ist. Mit Fortschreiten der Erkrankung breitet sich der Tumor schließlich innerhalb des kleinen Beckens, des oberen Abdomens und schließlich in der gesamten Bauchhöhle aus. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können zunächst direkt angrenzende Organe wie Harnblase oder Darm infiltriert werden, oder aber die Tumorzellen lösen sich vom primären Tumor ab und werden durch die Peritonealflüssigkeit durch das Peritoneum transportiert und verbreiten sich innerhalb der Bauchhöhle (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Schmerzen in Becken und Abdomen, Verstopfung oder Diarrhö, Harndrang, vaginale Blutungen, Völlegefühl sowie Müdigkeit werden in allen Stadien als Symptome beschrieben. Im fortgeschrittenen Stadium führen Aszites und abdominale Raumforderung durch den Tumor häufig zu einer Zunahme des Bauchumfangs, zu Blähungen, Übelkeit, Verdauungsbeschwerden und frühem Eintreten eines Sättigungsgefühls. Breitet sich die Erkrankung über das Zwerchfell hinaus aus, kann es außerdem zu Pleuraerguss und Atembeschwerden wie Dyspnoe kommen (⁷Ledermann, et al., 2013;¹⁹Jelovac, et al., 2011). Infiltrationen anderer Organe wie Milz, Leber oder Pankreas kann im fortgeschrittenen Stadium ebenfalls auftreten (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Laut deutscher S3-Leitlinie wird die Durchführung eines generellen Screenings bei der Normalbevölkerung nicht empfohlen. Die Früherkennung wird zu diesem Zeitpunkt als wenig aussagekräftig eingestuft. Jedoch wird eine Früherkennung mittels multidisziplinärer Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetischer Testung angeboten, wenn es sich um Risikopatientinnen handelt (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Tumorstadien, Histologie und Grading

Nach histologisch-morphologischen Kriterien werden verschiedene Tumorentitäten unterschieden. Mittels Grading wird der Tumor anhand zellulärer Architektur, mitotischer Aktivität und auffälliger Kernstrukturen in zumeist drei Gruppen eingeteilt, wodurch Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors gezogen werden können. Damit ist das Grading ein wichtiger prognostischer Faktor (⁷Ledermann, et al., 2013;²⁰Shimizu, et al., 1998).

Beim Staging wird die genaue Ausdehnung und Ausbreitung des Tumors und etwaiger Metastasen im Körper beschrieben. Dieses Verfahren ist essentiell für eine korrekte Diagnosestellung und optimale Therapieplanung und sollte sorgfältig durchgeführt werden. Dabei sollen im Rahmen einer operativen Längsschnittlaparotomie alle Bereiche des Abdomens untersucht sowie die Lymphknoten systemisch inspiziert werden (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Tumorstadien werden nach der TNM-Klassifikation sowie der Stadieneinteilung nach FIGO definiert (²¹Prat, et al., 2015;²²Wittekind, et al., 2010;²³Union for International Cancer Control, 2009).

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

TNM	FIGO	Definition
TX	-	Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0	-	Kein Anhaltspunkt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf Ovarien und Eileiter beschränkt
T1a	IA	Tumor beschränkt auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder einen Eileiter; Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei; negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Eileiter, Over- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Eileiter mit Nachweis eines der folgenden Punkte zur weiteren Unterteilung: <ul style="list-style-type: none"> - T1c1/IC1: iatrogene Kapselruptur - T1c2/IC2: präoperative Kapselruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Eileiteroberfläche - T1c3/IC3: maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Eileiter mit Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Eileiter und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Eileiter oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3	-	Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1(i)	Metastasen \leq 10 mm
N1b	IIIA1(ii)	Metastasen $>$ 10 mm
T3a	IIIA2	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b	IIIB	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens \leq 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c	IIIC	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens $>$ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)
FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; TNM = Tumor, Nodus, Metastasen		

Beim Ovarialkarzinom werden drei histologische Typen anhand der anatomischen Lokalisation im Ovar unterschieden: Tumoren der Epitheloberflächen, Keimzelltumoren und Karzinome von Stromazellen (¹⁹Jelovac, et al., 2011).

Insgesamt sind etwa 90% aller Ovarialtumoren epithelialen Ursprungs. Weiterhin werden epitheliale Tumoren abhängig vom Ausgangsepithel weiter histologisch unterteilt in seröse, muzinöse, endometrioiden und klarzellige Ovarialtumoren (sowie weitere weniger häufigere histologische Typen) (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Epitheliale Ovarialtumoren zeigen unterschiedliche Tendenzen für das invasive Wachstum und werden wie auch andere Tumoren in benigne (gutartige), Borderline- und maligne Tumoren unterteilt. Während benigne Tumoren gut differenzierte Zellen aufweisen und nicht invasiv wachsen, sind Borderline-Tumoren nicht-invasiv wachsende Tumoren mit atypischer Zellproliferation. Diese zeigen mehr Tendenzen für eine weitere Entartung als benigne Tumoren und weniger als invasive Karzinome (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁷Ledermann, et al., 2013;²⁴Hauptmann, et al., 2017).

Bei serösen, endometrioiden und klarzelligen epithelialen Ovarialkarzinomen erfolgt eine weitere histologische Einteilung entsprechend des Gradings (siehe Tabelle 3-2). Die Bestimmung des Differenzierungsgrades eines Tumors erfolgt anhand drei morphologischer Merkmale (Wuchsmuster, Mitoseaktivität, Merkmale des Zellkerns) und eine daraus resultierende Punktzahl bestimmt das Grading in G1, G2 oder G3. Das Grading erlaubt Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors und ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;²⁵Silverberg, 2000).

Tabelle 3-2: Zusammenfassung des Grading der epithelialen Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014

Histologie	Grading			Erklärung/Bemerkung
	Low-grade (G1)	-	High-grade (G3)	
Serös	Low-grade (G1)	-	High-grade (G3)	Kein einheitliches Grading
Muzinös	-	-	-	
Sermuzinös	-	-	-	
Endometrioid	G1	G2	G3	Analog dem Endometrium
Klarzellig	-	-	G3	Werden immer als G3 klassifiziert
Quelle: (⁴ Leitlinienprogramm Onkologie, 2019) WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Seröse Tumoren werden in high-grade (G3) und low-grade (G1) Karzinome eingeteilt und stellen damit zwei verschiedene Tumorentitäten dar (⁷Ledermann, et al., 2013;²⁶Vang, et al., 2009). Low-grade seröse Karzinome weisen eine geringe proliferative Aktivität auf, wohingegen high-grade seröse Karzinome aus hochgradig pathologisch veränderten Zellen mit ausgeprägter proliferativer Aktivität bestehen. High-grade seröse Karzinome werden meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, sind mit ca. 90% der häufigste histologische Typ bei serösen Tumoren und haben eine schlechtere Prognose als low-grade seröse Karzinome (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁷Ledermann, et al., 2013;²⁶Vang, et al., 2009).

Die Unterteilung der endometrioiden Tumoren erfolgt in G1 und G3, sowie in den intermediären Grad G2 und berücksichtigt das Wachstumsmuster und die Kernanplasie (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Die Mehrheit der endometrioiden Tumoren sind im FIGO-Stadium I-IIA und G1. (⁷Ledermann, et al., 2013).

Die klarzelligen Tumoren werden immer als G3 klassifiziert, da es hierfür noch kein gut validiertes Gradingssystem gibt [(⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Die Prognose im fortgeschrittenen Stadium der klarzelligen Tumoren ist schlechter als die der serösen Tumoren, da diese Tumoren zur Resistenzbildung gegen die Standardchemotherapeutika tendieren (⁷Ledermann, et al., 2013).

Prognose

Als prognostische Faktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf bei einem primären Ovarialkarzinom gelten ein jüngeres Alter bei Diagnose, guter Allgemeinzustand, Normalgewicht, ein geringes Tumolvolumen vor Resektion, ein gut differenzierter Tumor, ein anderer Zelltyp als muzinös oder klarzellig, das Nichtvorliegen eines Aszites, kein Resttumor nach Resektion und ein frühes Tumorstadium (¹⁷Ezzati, et al., 2014;²⁷Hoskins, et al., 1992;²⁸Omura, et al., 1991;²⁹Van Houwelingen, et al., 1989).

Da ein Ovarialkarzinom über einen langen Zeitraum keine oder nur unspezifische Symptome verursacht, wird es in ca. 75 % der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Ein kurativer Therapieansatz ist dann oft nicht mehr möglich, sodass die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane eher schlecht ist (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;⁶RKI, 2019). High-grade epitheliale Karzinome, zu deren Behandlung Niraparib zur Erhaltungstherapie zugelassen ist, gehören dabei zu den hoch-malignen Tumoren, die sich rasch ausbreiten, meist erst spät diagnostiziert werden und eine schlechte Prognose aufweisen. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei ca. 43 % über alle Stadien hinweg (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Wird das Ovarialkarzinom bei Patientinnen frühzeitig im FIGO-Stadium IA-IC erkannt, besteht eine relativ gute bis sehr gute Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben zwischen 80% und 90%. Bei einem fortgeschrittenen Stadium ist die Prognose zwar deutlich schlechter und mit einer hohen Sterblichkeit verbunden, jedoch erreichen auch im Stadium IV ca. 20% der Patientinnen ein 5-Jahres-Überleben (¹⁹Jelovac, et al., 2011).

Von weiterer immenser Bedeutung für die Prognose ist das Ausmaß der Tumorentfernung durch die Primäroperation. Eine makroskopische Komplettresektion (kein sichtbarer postoperativer Tumorrest) verlängert das 5-Jahres-Überleben mehr als 2-fach und verbessert deutlich das mediane Gesamtüberleben (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;³⁰Du Bois, et al., 2009).

Bereits unter den heutigen Standardtherapien werden bis zu 25% Langzeitüberlebende berichtet, welche länger als zehn Jahre nach der Erstdiagnose leben. Eine eindeutige Identifikation dieser Patientinnen bei der Erstdiagnose ist derzeit nicht möglich (³⁰Du Bois, et al., 2009;³¹Hoppenot, et al., 2018;³²Tumorregister München, 2020).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose, da sie bei etwa 75 % der Patientinnen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, in dem eine vollständige operative Entfernung aller Krebszellen schwierig ist (⁶RKI, 2019). Mit der Feststellung eines Rezidivs gilt die Erkrankung per Definition als unheilbar und es wird kein kurativer Therapieansatz mehr verfolgt (³³Mahner, et al., 2013).

Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Primärtherapie

Die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO-Stadien IIB bis IV) besteht gemäß deutscher S3-Leitlinie aus einer initialen zyto reduktiven Operation, an welche sich eine Platin-haltige Chemotherapie anschließt. Ziel der Operation ist die möglichst vollständige makroskopische Entfernung aller vom Tumor befallenen Strukturen. Hierzu können zusätzlich zur Entfernung der Eierstöcke und befallener Lymphknoten gegebenenfalls auch ausgedehnte Resektionen von Darmabschnitten, Milz, Leberanteilen oder der Bauchspeicheldrüse nötig sein, wenn dadurch alles sichtbare Tumorgewebe entfernt werden kann. Ein Fruchtbarkeitserhaltendes Vorgehen kann nur bei einem frühen Ovarialkarzinom erwogen werden und ist bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht mehr möglich (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Im Anschluss an die Operation besteht die Standardbehandlung aus Carboplatin (Area Under the Curve [AUC] 5) kombiniert mit Paclitaxel (175 mg/m² Körperoberfläche über 3 h intravenös) alle drei Wochen für insgesamt 6 Zyklen. Eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab kann beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO-Stadien IIIB – IV) erwogen werden (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

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

Der Einsatz Platin-haltiger Chemotherapeutika wird durch dosislimitierende und zum Teil kumulative Toxizitäten eingeschränkt, die bei der Therapieplanung berücksichtigt werden müssen, wie z. B. Neurotoxizität, schwere kumulative Knochenmarksuppression, renale Toxizität und Ototoxizität (³⁴Dunton, 2002;³⁵Fotopoulou, 2014). Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei etwa 15 – 20 % der mit Carboplatin behandelten Patientinnen beobachtet werden, schränken die Anwendung weiter ein. Nicht für alle Patientinnen ist also eine erneute Platin-Behandlung bei auftretenden Rezidiven eine Option. Solange eine Platin-basierte Chemotherapie in Frage kommt, werden die Patientinnen typischerweise bei jedem Rezidiv mit erneuten Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt, bis die Erkrankung letztendlich kein Ansprechen auf Platin mehr zeigt. Entsprechend nimmt mit zunehmenden Behandlungszyklen die Länge des progressionsfreien Überlebens ab (³⁵Fotopoulou, 2014;³⁶Hanker, et al., 2012).

Erhaltungstherapie

Für das fortgeschrittene, BRCA-mutierte Ovarialkarzinom ist als **Erstlinien-Erhaltungstherapie** seit 2019 die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor zugelassen und wird in der S3-Leitlinie mit Empfehlungsgrad B, also einer „sollte“ Empfehlung aufgeführt (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Bisher ist in Deutschland in dieser Indikation nur Olaparib bei high-grade epithelialen Ovarialkarzinomen mit vorliegender BRCA-Mutation zugelassen (³⁷AZ, 2020). Olaparib wird dabei als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, verwendet.

PARP-Inhibitoren (Niraparib, Olaparib und Rucaparib) sind ferner für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie zugelassen und werden dafür empfohlen (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Therapeutischer Bedarf

Das Ovarialkarzinom ist eine Erkrankung, welche die Patientinnen erheblich belastet. Nicht nur die durch den Tumor bedingten Symptome, auch die Folgen der operativen Behandlung und Nebenwirkungen der Chemotherapie (z. B. Übelkeit, Neurotoxizität, Lymphödem etc.) schränken die Patientinnen ein und führen zu einer Reihe von psychosozialen Belastungen. Der psychoonkologischen Betreuung und Unterstützung der Patientinnen kommen folglich als

integrale Bestandteile der Diagnostik, Therapie und Nachsorge ein hoher Stellenwert zu. Die S3-Leitlinie rät entsprechend dazu, eine psychoonkologische Fachkraft in das Behandlungsteam zu integrieren, um die Patientinnen bei der Bewältigung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme zu unterstützen (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Als weitere belastende Tatsache kommt hinzu, dass die Patientinnen nach erfolgter Behandlung ohne Erhaltungstherapie nichts weiter tun können als abzuwarten – in dem Bewusstsein, dass die Erkrankung aller Wahrscheinlichkeit nach früher oder später rezidivieren wird und sich die Prognose mit jedem Rezidiv zunehmend verschlechtert. Die Angst vor dem Progress ist dabei für viele Patientinnen ein belastender Faktor und wird als ständige Bedrohung wahrgenommen, umso mehr, weil nach Abschluss der Chemotherapie keine aktive Behandlung des Tumors mehr durchgeführt werden kann (³⁸Ferrell, et al., 2003;³⁹Ozga, et al., 2015;⁴⁰Reb, 2007).

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

Trotz der Fortschritte bei der Behandlung des Platin-sensiblen Ovarialkarzinoms kommt es bei ca. zwei Dritteln der Patientinnen zu Rezidiven und der Notwendigkeit einer weiteren belastenden Chemotherapie (⁴¹Du Bois, et al., 2009). Aufgrund der kumulativen Toxizitäten und des zunehmenden Risikos der Entstehung von Platin-resistenten Tumoren ist die Entwicklung von Therapieoptionen essentiell, welche die Krankheitsprogression nach Chemotherapie solange wie möglich aufhalten und die Erkrankung dadurch länger kontrollieren können. Deshalb kommt der sogenannten Erhaltungstherapie nach dem Ansprechen auf den vorausgehenden Chemotherapiezyklus beim Platin-sensiblen Ovarialkarzinom ein wichtiger Stellenwert zu, um ein Ansprechen auf zukünftige Platin-haltige Chemotherapien zu erhalten.

Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist die Tumorkontrolle und diese möglichst lange aufrecht zu erhalten. Hierdurch kommt es zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie. Die Prognose und Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Zweitlinien- sowie nachfolgende Behandlungen hängt zum Großteil vom progressionsfreien Intervall nach der letzten Dosis der vorangegangenen Behandlung ab (⁷Ledermann, et al., 2013). Eine Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls ist daher und auch aufgrund des Hinauszögerns der nächsten Chemotherapie sinnvoll und wünschenswert. Zusätzlich wird durch die Verlängerung des Chemotherapie-freien Intervalls die Belastung durch kumulative Toxizitäten der Chemotherapie reduziert, wodurch in der Regel der Allgemeinzustand der Patientinnen über einen längeren Therapieverlauf stabil bleibt.

Bedarfsdeckung durch Niraparib

Mit Niraparib steht ein Arzneimittel für die Erhaltungstherapie zur Verfügung, das mit Überlegenheit in Wirksamkeit und Sicherheit in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, globalen Phase-III-Studie PRIMA mit Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom nach Ansprechen (partiell oder vollständig) auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie überzeugt. Niraparib trägt somit wesentlich zur Deckung des beschriebenen therapeutischen Bedarfs in der Indikation bei.

Die hohe Wirksamkeit von Niraparib wird auch durch seinen Wirkmechanismus erklärt. Bei Niraparib handelt es sich um einen oral verabreichten PARP-Inhibitor. Die PARP-Enzyme unterstützen die Reparatur von Einzelstrang-Brüchen der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA). Eine PARP-Inhibition unterbricht die DNA-Reparatur und führt zur Anhäufung von Einzelstrang-Brüchen. Solche Einzelstrang-Brüche werden zu Doppelstrang-Brüchen (DSB), welche mittels DNA-Reparatur-Wegen korrigiert werden müssen, die bei Ovarialtumoren häufig fehlerhaft sind. In diesen Tumorzellen führt die Inhibition von PARP zur dauerhaften Anwesenheit von DSB und daraus folgend zum programmierten Zelltod. Der Wirkmechanismus von Niraparib ist detailliert in Modul 2 des Dossiers beschrieben.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In diesem Dossier wird Niraparib für das zugelassene Anwendungsgebiet „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-basierter Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben“ betrachtet (¹GSK, 2020).

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, werden Ovarialkarzinome, Eileiterkarzinome und Karzinome des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom) gemeinsam klassifiziert. Folglich fasst auch die deutsche S3-Leitlinie diese Karzinome als eine Tumorentität zusammen (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Es stehen jedoch für die Verteilung der Eileiter- und primären Peritonealkarzinome keine sicheren Datenquellen zur Verfügung. Da diese in der

Regel als Ovarialkarzinom (nach Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) eingeteilt als ICD-10 C56) kodiert werden, wird auf eine zusätzliche Berechnung der Anzahl an Patientinnen mit Eileiter- und primärem Peritonealkarzinom verzichtet. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen, die nicht als ICD-10 C56 kodiert werden, aber zu Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom zählen würden, wird von keiner Unterschätzung der Patientenpopulation ausgegangen. Die im Folgenden aufgeführten Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen des Ovarialkarzinoms (ICD-10 C56) stammen aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI), dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI (¹⁸RKI, 2020;⁴²ZfKD, 2020;⁴³ZfKD, 2020).

Prävalenz

Der Veröffentlichung des RKI zum Krebs in Deutschland zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Indikation Krebserkrankungen der Eierstöcke (Ovarialkrebs; ICD-10 C56) im Jahr 2016 bei 22.400 Fällen (¹⁸RKI, 2020). Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2020 liegen nicht vor; das RKI merkt jedoch an, dass die Erkrankungs- und Sterberaten, über die gesamte Erkrankung betrachtet, seit der Jahrtausendwende abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen leicht rückläufig sind (¹⁸RKI, 2020).

Während offizielle Zahlen für das Ovarialkarzinom verfügbar sind, sind epidemiologische Kenn- oder Schätzzahlen für die distinkte Zielpopulation von Niraparib in diesem Dossier bisher seltener erhoben worden. Im Folgenden werden daher Daten aus einer Reihe separater Veröffentlichungen zusammengeführt. Wenn nötig werden Spannweiten herangezogen, um unterschiedliche Aussagen verschiedener Quellen abzubilden und resultierende Unsicherheiten abzubilden. Dabei werden u.a. Daten des Qualitätssicherungsprogramms der AGO Organkommission Ovar (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms; QS-OVAR) verwendet (⁴⁴P. Harter, et al., 2020). Ziel des seit 2004 durchgeführten Programms ist die Erfassung und Anale der in Deutschland angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms. Für die Erhebung werden alle Kliniken mit einer gynäkologischen Abteilung in Deutschland angeschrieben und zur (freiwilligen) Teilnahme aufgefordert. Für alle nachfolgenden Berechnungen wurde aufgrund der Aktualität ausschließlich das Patientenkollektiv von QS-OVAR aus 2016 herangezogen.

Diese Ableitung der Zielpopulation erfolgt schrittweise analog Abbildung 3-2.

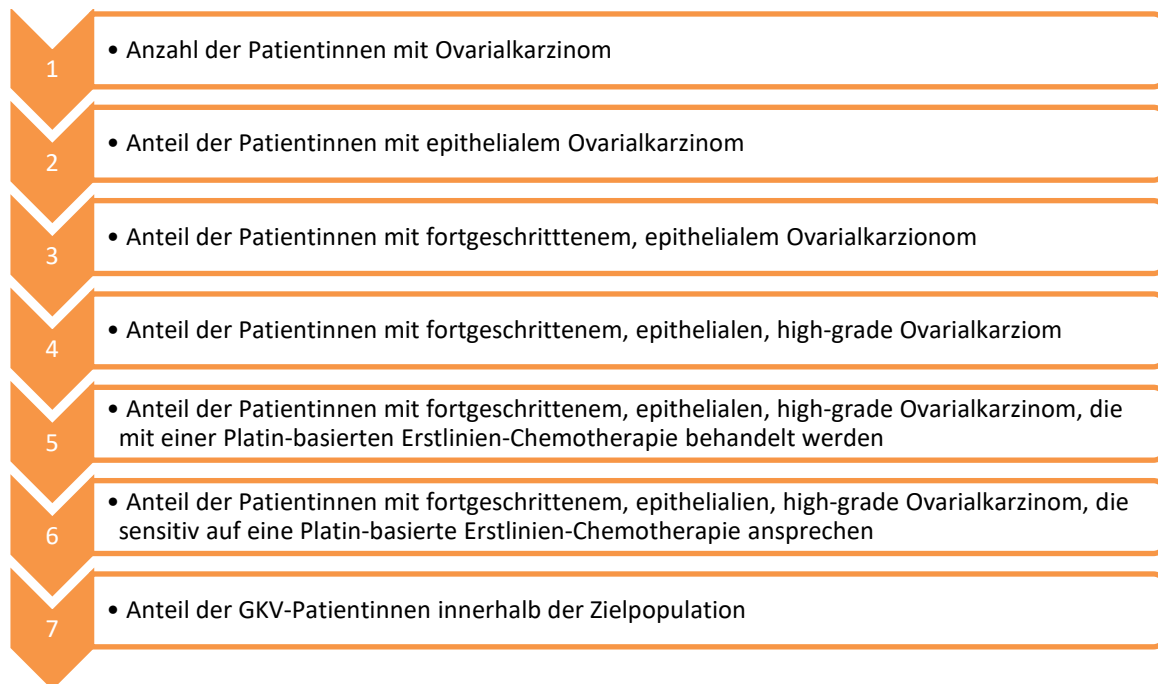


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

1) Anzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Der Veröffentlichung des RKI zum Krebs in Deutschland zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Indikation Krebserkrankungen der Eierstöcke (Ovarialkrebs; ICD-10 C56) im Jahr 2016 bei 22.400 Fällen (¹⁸RKI, 2020). Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2020 liegen nicht vor; das RKI merkt jedoch an, dass die Erkrankungs- und Sterberaten, über die gesamte Erkrankung betrachtet, seit der Jahrtausendwende abnehmen und auch die absoluten Fallzahlen leicht rückläufig sind (¹⁸RKI, 2020).

2) Anteil der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom

Eine Studie in den USA kommt zu dem Schluss, dass 90 – 95 % der Ovarialkarzinome epitheliale Ursprungs sind (⁴⁵Torre, et al., 2018; ⁴⁶Desai, et al., 2014). Die European Society for Medical Oncology (ESMO)-Guidelines gehen ebenfalls davon aus, dass 90 % der Ovarialkarzinome epitheliale Ursprungs sind (⁷Ledermann, et al., 2013). Das Zentrum für Krebsregisterdaten ordnet 80 % der bösartigen Neubildungen an den Eierstöcken den Adenokarzinomen (nicht näher bezeichnet, klarzellig oder muzinös) sowie den serösen Zystadenokarzinomen zu (⁶RKI, 2019). Buttmann-Schweiger und Kraywinkel finden, basierend auf Daten von 2014, dass 81,7 % der malignen Ovarialtumore seröse Karzinome, endometrioid Karzinome, muzinöse Karzinome, klarzellige Karzinome und andere epitheliale Stromakarzinome sind. Demgegenüber sind 2,2 % maligne Keimstrang- und Keimbahntumore oder andere unspezifische Malignome (⁴⁷Buttmann-Schweiger, et al., 2019).

Somit kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass 80-95% der Ovarialkarzinome epitheliale Ursprungs sind. Bezogen auf die 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit

Ovarialkarzinom in Deutschland, ergeben sich daher 17.920 – 21.280 Fälle mit epithelialen Ovarialkarzinomen.

3) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen Ovarialkarzinom

Der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom beträgt laut RKI 76 % (⁶RKI, 2019). Im QS-OVAR der AGO liegt der Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO III/IV bei 71,8 % (⁴⁴P. Harter, et al., 2020). Basierend auf dem vorherigen Schritt ergeben sich somit für die 71,8 – 76 % der fortgeschritten, epithelialen Ovarialkarzinome 12.867 – 16.173 Patientinnen.

4) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinom

Der Anteil der high-grade serösen Karzinome, die für die Therapie mit Niraparib infrage kommen, beläuft sich auf 80 % (⁷Ledermann, et al., 2013). Im QS-OVAR lag 2016 bei 86,6 % der Patientinnen ein high-grade seröses Karzinom vor und bei 2,2 % ein high-grade endometrioides Karzinom (⁴⁴P. Harter, et al., 2020). Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 12.867 -16.173 Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen Ovarialkarzinom ergeben sich somit für die 80 % - 88,8 % der fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinome 10.294 – 14.362 Patientinnen.

5) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinom, die mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie behandelt werden

Der Anteil der Patientinnen, die mit der Kombination von Platin und Taxan im QS-OVAR der AGO behandelt werden, betrug 2016 89,9 %. Weitere rund 9% erhielten Platin (⁴⁴P. Harter, et al., 2020). Insgesamt ergibt sich somit einen Anteil von 98,9 %, die mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie behandelt werden. Bezogen auf den vorherigen Schritt ergibt dies 10.180-14.204 Patientinnen.

6) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinom, die sensitiv auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen

Da die Anwendung von Niraparib auf Patientinnen beschränkt ist, welche auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben (komplette oder partielle Remission), werden ferner nur diejenigen Patientinnen weiter berücksichtigt, die als Platin-sensibel gelten. Nach einer explorativen Analyse aus dem Jahr 2012, in der drei prospektive, randomisierte Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms aus den Jahren 1995 bis 2002 hinsichtlich der Auswirkungen weiterer Therapien untersucht wurden, gelten 68,4 % der Patientinnen nach der Erstlinientherapie als Platin-sensibel (³⁶Hanker, et al., 2012). Angewandt auf die 5-Jahres-Prävalenz des vorherigen Schrittes ergibt sich somit für die 5-Jahres-Prävalenz im Anwendungsgebiet 6.964 - 9.716 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade

Ovarialkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen und für die Therapie mit Niraparib geeignet sind.

Ableitung der Zielpopulation

Die oben beschriebenen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation (abgesehen von Schritt 7) werden in Tabelle 3-3 zusammengefasst. Für die Therapie mit Niraparib ergibt sich eine geschätzte Zahl für die 5-Jahres-Prävalenz von 6.961 - 9.714 Patientinnen in der Zielpopulation.

Tabelle 3-3: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz der Zielpopulation

(Teil-)Population [in %]	Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz	Quelle(n)
1) Prognostizierte Jahresinzidenz Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome in Deutschland 2020	22.400	(⁶ RKI, 2019)
2) Anteil epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome (80-95% %)	17.920 – 21.280	(⁶ RKI, 2019; ⁷ Ledermann, et al., 2013; ⁴⁵ Torre, et al., 2018; ⁴⁶ Desai, et al., 2014; ⁴⁷ Buttmann-Schweiger, et al., 2019)
3) Anteil fortgeschrittene, epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome (71,8-76 %)	12.867 – 16.173	(¹⁸ RKI, 2020; ⁴⁴ P. Harter, et al., 2020)
4) Anteil fortgeschrittene, epitheliale, high-grade Ovarial-, Eileiter und primäre Peritonealkarzinome (80-88,8 %)	10.294 – 14.362	(⁷ Ledermann, et al., 2013; ⁴⁴ P. Harter, et al., 2020)
5) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinom, die mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie behandelt werden (98,9 %)	10.180 - 14.204	(⁴⁴ P. Harter, et al., 2020)
6) Anteil fortgeschrittene, high-grade Ovarial-, Eileiter und primäre Peritonealkarzinome, die sensitiv auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen (68,4 %)	6.964 - 9.716	(³⁶ Hanker, et al., 2012)
7) Anteil der GKV-Patientinnen innerhalb der Zielpopulation	6.435 - 8.978	(⁴⁸ BMG, 2020; ⁴⁹ Destatis, 2020)

Inzidenz

In Deutschland entfallen 3,1 % aller bösartigen Neubildungen und 5,2 % aller Krebssterbefälle bei Frauen auf Krebserkrankungen der Eierstöcke (ICD-10 C56) (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019;¹⁸RKI, 2020). Das Ovarialkarzinom war mit 7.350 Neuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2016 die achthäufigste bösartige Erkrankung der Frau (¹⁸RKI, 2020). Hochgerechnet auf die Frauen in der Gesamtbevölkerung bedeutet dies für das Jahr 2016 (Stand Gesamtbevölkerung 2016: 82.521.653 Einwohner, davon 41.824.535 Frauen), dass 0,89 pro 10.000 Einwohner bzw. 1,76 von 10.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom erkrankten (⁵⁰Destatis, 2020). Das RKI berechnet standardisiert nach Alter der Europabevölkerung eine Erkrankungsrate von 11,1 auf 100.000 Frauen (¹⁸RKI, 2020). Die Erkrankungsraten am Ovarialkarzinom nehmen in Deutschland seit der Jahrtausendwende deutlich ab. Im Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI wurde für das Jahr 2020 eine Inzidenz des Ovarialkarzinoms von 7000 Fällen prognostiziert (¹⁸RKI, 2020). Dies entspricht einer Rate von ca. 0,84 pro 10.000 Einwohner (1,71 pro 10.000 Frauen) bei einem Bevölkerungsstand von derzeit 83.122.889 (41.017.498 Frauen) (⁴⁹Destatis, 2020).

Wie in *Abschnitt 3.2.1* beschrieben, ist das mittlere Erkrankungsalter mit 68 Jahren im Vergleich zu anderen Tumorentitäten hoch. Die Altersgruppe mit dem höchsten Erkrankungsrisiko ist die der über 85-Jährigen mit etwa 5 Neuerkrankungen pro Jahr und 10.000 Frauen (Abbildung 3-1) (¹⁸RKI, 2020).

Diese Ableitung der Zielpopulation erfolgt schrittweise analog Abbildung 3-2.

1) Anzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Als Anzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird die für das Jahr 2020 prognostizierte Inzidenz von 7.000 Patientinnen vom RKI herangezogen (¹⁸RKI, 2020).

2) Anteil der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom

Eine Studie in den USA kommt zu dem Schluss, dass 90 – 95 % der Ovarialkarzinome epithelialen Ursprungs sind (⁴⁵Torre, et al., 2018;⁴⁶Desai, et al., 2014). Die ESMO-Guidelines gehen ebenfalls davon aus, dass 90 % der Ovarialkarzinome epithelialen Ursprungs sind (⁷Ledermann, et al., 2013). Das Zentrum für Krebsregisterdaten ordnet 80 % der bösartigen Neubildungen an den Eierstöcken den Adenokarzinomen (nicht näher bezeichnet, klarzellig oder muzinös) sowie den serösen Zystadenokarzinomen zu (⁶RKI, 2019). Buttman-Schweiger und Kraywinkel finden, basierend auf Daten von 2014, dass 81,7 % der malignen Ovarialtumore seröse Karzinome, endometrioiden Karzinome, muzinöse Karzinome, klarzellige Karzinome und andere epitheliale Stromakarzinome sind. Demgegenüber sind 2,2 % maligne Keimstrang- und Keimbahntumore oder andere unspezifische Malignome (⁴⁷Buttman-Schweiger, et al., 2019). Ohne Berücksichtigung der nicht epithelialen Ovarialmalignome und Borderline-Tumoren liegt die Zahl invasiver epithelialer Karzinome bei etwa 5.700 Neuerkrankungen im Jahr (⁴⁴P. Harter, et al., 2020). In Übereinstimmung dazu, ergeben sich,

bezogen auf die Inzidenz von 7.000 Patientinnen mit Ovarialkarzinom für 2020, für die 80 – 95 % der epithelialen Ovarialkarzinome 5.600 – 6.650 Fälle.

3) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen Ovarialkarzinom

Der Anteil an Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom beträgt laut RKI 76 % (¹⁸RKI, 2020). Im QS-OVAR der AGO liegt der Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO III/IV bei 71.8 % (⁴⁴P. Harter, et al., 2020). Basierend auf dem vorherigen Schritt, ergeben sich somit für die 71,8 – 76 % der fortgeschritten, epithelialen Ovarialkarzinome 4.021 - 5.054 Patientinnen.

4) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinom

Der Anteil der high-grade serösen Karzinome, die für die Therapie mit Niraparib infrage kommen, beläuft sich auf 80 % (⁷Ledermann, et al., 2013). Im QS-OVAR lag 2016 bei 86,6 % der Patientinnen ein high-grade seröses Karzinom vor und bei 2,2 % ein high-grade endometriales Karzinom (⁴⁴P. Harter, et al., 2020). Bezogen auf die geschätzte Anzahl von 4.020-5.054 Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen Ovarialkarzinom ergeben sich somit für die 80 % - 88,8 % der fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinome 3.217 - 4.488 Patientinnen.

5) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinom, die mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie behandelt werden

Der Anteil der Patientinnen, die mit der Kombination von Platin und Taxan im QS-OVAR der AGO behandelt werden, betrug 2016 89,9 %. Rund weitere 9 % erhielten Platin (⁴⁴P. Harter, et al., 2020). Insgesamt ergibt sich somit einen Anteil von 98,9 %, die mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie behandelt werden. Bezogen auf den vorherigen Schritt ergibt dies 3.182 - 4.439 Patientinnen.

6) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovarialkarzinom, die sensitiv auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen

Da die Anwendung von Niraparib auf Patientinnen beschränkt ist, welche auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben (komplette oder partielle Remission), werden ferner nur diejenigen Patientinnen weiter berücksichtigt, die als Platin-sensibel gelten. Nach einer explorativen Analyse aus dem Jahr 2012, in der drei prospektive, randomisierte Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms aus den Jahren 1995 bis 2002 hinsichtlich der Auswirkungen weiterer Therapien untersucht wurden, gelten 68,4 % der Patientinnen nach der Erstlinientherapie als Platin-sensibel (³⁶Hanker, et al., 2012). Angewandt auf die Inzidenz des vorherigen Schrittes ergeben sich somit im Anwendungsgebiet 2.176 - 3.036 Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade Ovarialkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen und für die Therapie mit Niraparib geeignet sind.

Ableitung der Zielpopulation

Die oben beschriebenen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden in Tabelle 3-4 zusammengefasst. Für die Therapie mit Niraparib ergibt sich eine geschätzte Zahl von 2.176 – 3.036 Patientinnen in der Zielpopulation.

Tabelle 3-4: Ermittlung der aktuellen Jahresinzidenz der Zielpopulation

(Teil-)Population [in %]	Geschätzte Inzidenz	Quelle(n)
1) Prognostizierte Jahresinzidenz Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome in Deutschland 2020	7.000	(¹⁸ RKI, 2020)
2) Anteil epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome (80-95 %)	5.600 – 6.650	(⁶ RKI, 2019; ⁷ Ledermann, et al., 2013; ⁴⁵ Torre, et al., 2018; ⁴⁶ Desai, et al., 2014; ⁴⁷ Buttmann-Schweiger, et al., 2019)
3) Anteil fortgeschrittene, epitheliale Ovarial-, Eileiter- und primäre Peritonealkarzinome (71,8-76 %)	4.021-5.054	(¹⁸ RKI, 2020; ⁴⁴ P. Harter, et al., 2020)
4) Anteil fortgeschrittene, epitheliale, high-grade Ovarial-, Eileiter und primäre Peritonealkarzinome (80-88,8 %)	3.216-4.488	(⁷ Ledermann, et al., 2013; ⁴⁴ P. Harter, et al., 2020)
5) Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem, epithelialen, high-grade Ovariakarzinom, die mit einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie behandelt werden (98,9 %)	3.182-4.439	(⁴⁴ P. Harter, et al., 2020)
6) Anteil fortgeschrittene, high-grade Ovarial-, Eileiter und primäre Peritonealkarzinome, die sensitiv auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen (68,4 %)	2.176-3.036	(³⁶ Hanker, et al., 2012)
7) Anteil der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (92,36 %)	2.011-2.806	(⁴⁸ BMG, 2020; ⁴⁹ Destatis, 2020)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prävalenz:

Das RKI beschreibt in seiner aktuellen Erhebung „Krebs in Deutschland 2015/2016“ von 2020, dass sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberaten am Ovarialkarzinom seit der Jahrtausendwende kontinuierlich sinken (¹⁸RKI, 2020). In Tabelle 3-5 sind die jährlichen Änderungsraten basierend auf den Daten des ZfKD dargestellt (⁴²ZfKD, 2020).

Tabelle 3-5: Veränderung der 5-Jahres-Prävalenz (Quelle: (⁴²ZfKD, 2020))

Jahr	5-Jahres-Prävalenz	Veränderungen im Vergleich zum Vorjahr
2012	23.583	--
2013	23.162	-1,79 %
2014	22,793	-1,59 %
2015	22.647	-0,64 %
2016	22.647	-1,12%

Anhand der Daten der letzten fünf verfügbaren Jahre (2012-2016) aus der Datenbank des ZfKD des RKI unter der Annahme eines gleichbleibenden Trends, kann mittels linearer Regression extrapoliert werden (Formel: $y = -289,5x + 605.969$; $R^2 = 0,9673$; $x = \text{betrachtetes Jahr}$; $y = \text{Prävalenz}$) (⁴²ZfKD, 2020). Die Veränderungen der 5-Jahres-Prävalenz ist in Tabelle 3-5 dargestellt. Im Mittel ergibt sich eine jährliche Abnahme von 1,29 %.

Inzidenz:

In Tabelle 3-6 sind die jährlichen Änderungsraten basierend auf den Daten des ZfKD dargestellt (⁴³ZfKD, 2020).

Tabelle 3-6: Veränderungen in der Anzahl der Neuerkrankungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (C56) (Quelle: ⁴³ZfKD, 2020)

Jahr	Anzahl Neuerkrankungen	Veränderungen im Vergleich zum Vorjahr
2006	8.455	--
2007	8.689	2,77 %
2008	8.377	-3,59 %
2009	7.980	-4,74 %
2010	8.178	2,48 %
2011	7.873	-3,73 %
2012	7.598	-3,49 %
2013	7.643	0,59 %
2014	7.389	-3,32 %
2015	7.756	4,97 %
2016	7.349	-5,25 %

Im Mittel ergibt sich eine jährliche Abnahme von 1,33 %. Anhand der Daten der letzten zehn verfügbaren Jahre (2006-2016) aus der Datenbank des ZfKD und unter Annahme eines gleichbleibenden Trends, ergibt sich mittels linearer Regression die Trendgerade $y = -122,55x + 254.374$ ($R^2 = 0,8379$) ($x = \text{betrachtetes Jahr}$; $y = \text{Inzidenz}$). Für die Zukunft kann zunächst davon ausgegangen werden, dass neue Erkenntnisse und Verbesserungen in Diagnose und Therapie des Ovarialkarzinoms dazu führen, dass sich dieser Trend fortsetzt.

Da ein fortgeschrittenes Alter einen wichtigen negativen Prognosefaktor darstellt (⁴Leitlinienprogramm Onkologie, 2019), muss allerdings angenommen werden, dass durch den demografischen Wandel ein gewisser gegenläufiger Trend hierzu stattfindet, der jedoch kurzfristig betrachtet in der Summe den Gesamteffekt vermutlich nicht ausgleicht.

Für den Zeitraum der kommenden fünf Jahre ist daher zunächst nicht von einer signifikanten Änderung des Trends der vorangegangenen fünf Jahre auszugehen. Die aufgrund der linearen Regression bestimmte Abnahme der Inzidenz um etwa 123 und der 5-Jahres-Prävalenz pro Jahr um etwa 299 Patientinnen wird bis zum Jahr 2025 extrapoliert und wie für das Jahr 2020 als Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation verwendet. Die nachfolgende tabellarische Darstellung stellt die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre dar, berechnet analog zum Vorgehen in Tabellen 3-3 und 3-4.

Tabelle 3-7: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz innerhalb der Zielpopulation

2020	2021	2022	2023	2024	2025
Inzidenz					
2.176-3.036	2.083-2.907	2.045-2.853	2.007-2.800	1.969-2.747	1.931-2.694
5-Jahres-Prävalenz					
6.964-9.716 (für 2016), 6.584-9.186 (für 2020)	6.494-9.061	6.404-8.935	6.314-8.809	6.224-8.684	6.134-8.558

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Niraparib (Zejula)	2.176-3.036	2.011-2.806

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 wurden die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und dezidiert beide epidemiologischen Kennzahlen für die Zielpopulation von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high-grade Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprechen, hergeleitet. Daraus hervorgehend liegt die Inzidenz bei ca. **2.176 - 3.036** Patientinnen (⁵¹GSK, 2020). Da gemäß Zulassungsstudie die Patientinnen die Behandlung mit Niraparib spätestens acht Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen sollten (¹GSK, 2020), wird als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation die Inzidenz herangezogen.

Patientinnen unter 18 Jahren sind nicht Teil der Zielpopulation, da Niraparib gemäß den Angaben der Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist (¹GSK, 2020). Der durch das RKI bezifferte Altersgradient der Erkrankung (mittleres Erkrankungsalter 68 Jahre (¹⁸RKI, 2020)) lässt jedoch vermuten, dass der Anteil dieser Altersgruppe an der Inzidenz nicht relevant ist. Daher wird an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.

Der Anteil der GKV-Patientinnen ergibt sich in Schritt 7 in Tabelle 4 in Abschnitt 3.2.3 folgendermaßen:

7) Anteil der GKV-Patientinnen innerhalb der Zielpopulation

Patientinnen, die nicht im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, sind ebenfalls nicht Teil der hier betrachteten Zielpopulation. Das Bundesministerium für Gesundheit weist in der aktuellen Veröffentlichung zur GKV (Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019) eine Zahl von 73.052.555 Versicherten aus, darunter sind 37.906.145 Frauen (⁴⁸BMG, 2020). Angerechnet auf eine weibliche Gesamtbevölkerung von 41.017.498 Frauen (⁴⁹Destatis, 2020) resultiert daraus ein Anteil von knapp 92,41 % GKV-Versicherten. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, high-grade Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit ergibt sich auf Basis der geschätzten Inzidenz eine Spanne von **2.011-2.806 GKV-Patientinnen** im Jahr 2020 in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Niraparib (Zejula)	Erwachsene Patientinnen mit 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	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	2.011-2.806

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Niraparib bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, high grade Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach

einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben, ergab die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate der Studie PRIMA in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels dienten die aktuellen, für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurden eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach internationalen Leitlinien sowie eine orientierende Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Zur Darstellung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Daten des RKI (¹⁸RKI, 2020) zurückgegriffen. Ferner wurden Daten des

Qualitätssicherungsprogramms der AGO Organkommission Ovar (Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms; QS-OVAR) verwendet (⁴⁴P. Harter, et al., 2020).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln. 2020. 23.10.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021852>.
2. Meinhold-Heerlein I; Fotopoulou C; Harter P; Kurzeder C; Mustea A; Wimberger P, et al. Stellungnahme der Organkommission Ovar der AGO: die neuen FIGO-und WHO-Klassifikationen des Ovarial-, Tuben-und primären Peritonealkarzinoms. 2015.
3. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. *Der Pathologe*. 2014; 35(4): 314-21.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0. 2020. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Im Internet: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>.
5. Hennessy BT; Coleman RL; Markman M. Ovarian cancer. *The Lancet*. 2009; 374(9698): 1371-82.
6. RKI, Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Eierstockkrebs 2019. 05.10.2020. Available from: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs.html>.
7. Ledermann J; Raja F; Fotopoulou C; Gonzalez-Martin A; Colombo N; Sessa C. ESMO Guidelines Working Group: Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24(Suppl 6): vi24-32.
8. Kirchhoff T; Gaudet MM; Antoniou AC; McGuffog L; Humphreys MK; Dunning AM, et al. Breast cancer risk and 6q22. 33: Combined Results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of *BRCA1/2*. *PloS ONE*. 2012; 7(6): e35706.

9. Stevens KN; Wang X; Fredericksen Z; Pankratz VS; Greene MH; Andrulis IL, et al. Evaluation of chromosome 6p22 as a breast cancer risk modifier locus in a follow-up study of *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012; 136(1): 295-302.
10. Couch FJ; Wang X; McGuffog L; Lee A; Olswold C; Kuchenbaecker KB, et al. Genome-Wide Association Study in *BRCA1* Mutation Carriers Identifies Novel Loci Associated With Breast and Ovarian Cancer Risk. *PLoS Genetics*. 2013; 9(3): e1003212.
11. Antoniou A; Pharoah PD; Narod S; Risch HA; Eyfjord JE; Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*. 2003; 72(5): 1117-30.
12. Chen S; Iversen ES; Friebel T; Finkelstein D; Weber BL; Eisen A, et al. Characterization of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large United States sample. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(6): 863-871.
13. Ataseven B; Tripon D; Rhiem K; Harter P; Schneider S; Heitz F, et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Patients with Primary Ovarian Cancer – Does the German Checklist for Detecting the Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Adequately Depict the Need for Consultation? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2020; 80(9): 932-940.
14. Eoh KJ; Kim JE; Park HS; Lee S-T; Park JS; Han JW, et al. Detection of Germline Mutations in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Using Multi-gene Panels: Beyond *BRCA1/2*. *Cancer Research and Treatment*. 2018; 50(3): 917-925.
15. Incorvaia L; Passiglia F; Rizzo S; Galvano A; Listt A; Barraco N, et al. “Back to a false normality”: new intriguing mechanisms of resistance to PARP inhibitors. *Oncotarget*. 2017; 8(14): 23891-23904.
16. Harter P; Hauke J; Heitz F; Reuss A; Kommos S; Marmé F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including *BRCA1/2* in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS ONE*. 2017; 12(10): e0186043.
17. Ezzati M; Abdullah A; Shariftabrizi A; Hou J; Kopf M; Stedman JK, et al. Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. *International Scholarly Research Notices*. 2014; 2014: Article ID 953509.
18. RKI, Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2020. 20.09.2020. Available from:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.

19. Jelovac D; Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2011; 61(3): 183-203.

20. Shimizu Y; Kamoi S; Amada S; Akiyama F; Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1998; 82(5): 893-901.

21. Prat J; Oncology FCoG. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. Journal of Gynecologic Oncology. 2015; 26(2): 287-289.

22. Wittekind C; Oberschmid B. TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. Der Pathologe. 2010; 31(5): 333-338.

23. Union for International Cancer Control. TNM Classification of malignant tumours. 7 ed: Wiley-Blackwell Oxford; 2009.

24. Hauptmann S; Friedrich K; Redline R; Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. Virchows Archiv. 2017; 470(2): 125-142.

25. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. International Journal of Gynecological Pathology. 2000; 19(1): 7-15.

26. Vang R; Shih I-M; Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Advances in Anatomic Pathology. 2009; 16(5): 267-282.

27. Hoskins WJ; Bundy BN; Thigpen JT; Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology. 1992; 47(2): 159-166.

28. Omura GA; Brady M; Homesley H; Yordan E; Major F; Buchsbaum H, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. Journal of Clinical Oncology. 1991; 9(7): 1138-1150.

29. Van Houwelingen J; ten Bokkel Huinink W; Van der Burg M; Van Oosterom A; Neijt J. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1989; 7(6): 769-773.
30. Du Bois A; Reuss A; Pujade-Lauraine E; Harter P; Ray-Coquard I; Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115(6): 1234-1244.
31. Hoppenot C; Eckert MA; Tienda SM; Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? *Gynecologic Oncology*. 2018; 148(1): 204-212.
32. Tumorregister München, Bayerisches Krebsregister - Regionalzentrum München. ICD-10 C56: Ovarialtumor – Survival. 2020. 18.10.2020. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC56__G-ICD-10-C56-Ovarialtumor-Survival.pdf.
33. Mahner S; Trilsch F; Harter P; Hilpert F; Pfisterer J; du Bois A, et al. Moderne Therapieoptionen beim Ovarialkarzinom. *Onkologie heute*. 2013; Mai 2013.
34. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *The Oncologist*. 2002; 7 (Suppl 5): 11-19.
35. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014; 12(2): 13-16.
36. Hanker L; Loibl S; Burchardi N; Pfisterer J; Meier W; Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Annals of Oncology*. 2012; 23(10): 2605-2612.
37. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. 2020. 12.11.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021996>.
38. Ferrell B; Smith SL; Cullinane CA; Melancon C. Psychological well being and quality of life in ovarian cancer survivors. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003; 98(5): 1061-1071.

39. Ozga M; Aghajanian C; Myers-Virtue S; McDonnell G; Jhanwar S; Hichenberg S, et al. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliative & Supportive Care*. 2015; 13(6): 1771-1780.
40. Reb AM, editor Transforming the death sentence: elements of hope in women with advanced ovarian cancer. *Oncology Nursing Forum*. 2007; 34(6):E71-81.
41. Du Bois A; Rochon J; Lamparter C; Pfisterer J. Die Qualität der Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland. 2009.
42. ZfKD, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Eierstockkrebs (Prävalenz) 2020 18.10.2020. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
43. ZfKD, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Eierstockkrebs (Inzidenz) 2020 18.10.2020. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
44. P. Harter; J. Pfisterer; Hilpert F; J. Sehouli; C. Lamparter; M. Kerkmann, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Der Frauenarzt*. 2020; 61: 182-188.
45. Torre LA; Trabert B; DeSantis CE; Miller KD; Samimi G; Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68(4): 284-296.
46. Desai A; Xu J; Aysola K; Qin Y; Okoli C; Hariprasad R, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World Journal of Translational Medicine*. 2014; 3(1): 1-8.
47. Buttman-Schweiger N; Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Der Onkologe*. 2019; 25(2): 92-98.
48. BMG, Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019. 2020. 19.10.2020. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.

49. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. 2020. 18.10.2020. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

50. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht. 2020. 18.10.2020. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&lev>.

51. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Anzahl Patienten in der Zielpopulation. 2020. 18.10.2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib Zejula 100 mg	Erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialeem (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	1x täglich 2 Hartkapseln (kontinuierlich) ¹	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab Aybintio 25 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialeem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV	15 mg/kg Körpergewicht i.v. alle drei Wochen ²	1. Jahr: 17 Folgejahr: 4	1

Beobachtendes Abwarten	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	Nach Bedarf / patientenindividuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden. (¹GSK, 2020)</p> <p>²: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, fortgeführt werden. Die Verabreichung von Bevacizumab muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von anti-neoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen (²MSD, 2020).</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Auswahl der aufgeführten Therapien erfolgte entsprechend der ZVT „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) oder Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)“ unter Berücksichtigung der Vorgaben aus der Beratungsanforderung 2020-B-178 des G-BA (³G-BA, 2020). Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (¹GSK, 2020;²MSD, 2020).

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 (⁴BMJV, 2019, § 4 Abs. 8 Satz 1 und 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Dies ist für Niraparib aufgrund der Einstellung auf die patientenindividuell optimale Dosierung über Dosisreduktionen basierend auf der Verträglichkeit relevant. Die empfohlene Anfangsdosis von Zejula ist 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Nur für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 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 (¹GSK, 2020). Auch für Bevacizumab ist eine gewichtsadaptierte Dosierung zu beachten: die empfohlene Dosierung

beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion für maximal 15 Zyklen unter ärztlicher Aufsicht (²MSD, 2020).

Zejula

Das Ziel der Erhaltungstherapie ist vor allem die Tumorkontrolle, also 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 optimale Dosis gibt, erhalten die Patientinnen gemäß Fachinformation eine Startdosis von 200 mg Niraparib pro Tag. Für Patientinnen mit einem Gewicht von ≥ 77 kg und einer Thrombozytenzahl $\geq 150,000/\mu\text{L}$ bei Therapiebeginn wird eine Startdosis von 300 mg Niraparib empfohlen. Die Dosis kann basierend auf der Verträglichkeit mit Reduktionen auf 200 mg bzw. 100 mg pro Tag individualisiert werden. Die Einnahme sollte einmal täglich etwa zur gleichen Tageszeit erfolgen (¹GSK, 2020). In diesem Dossier wird ausschließlich die Dosis 200 mg betrachtet, da laut Mikrozensus 2017 das durchschnittliche Körpergewicht von Frauen in Deutschland bei 68,7 kg liegt und somit von einer Anfangsdosis von 200 mg Niraparib ausgegangen werden kann (⁵Destatis, 2017). Auch bei Übertragung auf die Altersverteilung beim Ovarialkarzinom mit einem mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren sowie dem höchsten Erkrankungsrisiko in der Altersgruppe der über 85-Jährigen liegt das durchschnittliche Körpergewicht von Frauen weiterhin unter 77 kg (⁵Destatis, 2017; ⁶RKI, 2020). Da Niraparib zur Erhaltungstherapie verwendet wird, erfolgt die Gabe kontinuierlich bis zum Progress der Grunderkrankung. Eine Schätzung der durchschnittlichen Zeit bis zum Eintreten eines Progresses bei Patientinnen unter Niraparib-Behandlung kann bis dato nur anhand der Ergebnisse der Studie PRIMA erfolgen. Hier lag für die Intention to treat (ITT)-Population die mediane Zeit des Progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival; PFS) zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Niraparib-Arm bei 13,8 Monaten (vgl. auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers). Für die nachfolgenden Berechnungen wird eine Therapie von einem Kalenderjahr (365 Tage) zugrunde gelegt.

Bevacizumab

Im Dezember 2011 wurde Bevacizumab (Produktname Avastin, Roche) von der EMA zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen (⁷EMA, 2011). Jüngst sind biosimilare Produkte in Deutschland eingeführt worden, deren Gleichartigkeit entsprechend der EMA-Richtlinien nachgewiesen wurde. Um den Vorgaben in Kapitel 3.3.3 nach Darstellung des kostengünstigsten Arzneimittels zu entsprechen, wurde für die Kostendarstellung das zu Avastin biosimilare Produkt Aybintio gewählt. Die klinische Äquivalenz von Aybintio zum Originalprodukt Avastin wurde mit der Zulassung der EMA festgestellt (⁸EMA, 2020).

Laut aktueller Fachinformation kann Aybintio bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet werden. Die Angaben zu Bevacizumab beziehen sich sowohl auf die Durchstechflasche mit 4 ml, welche 100 mg

Bevacizumab enthält, als auch auf die Durchstechflasche mit 16 ml, welche 400 mg Bevacizumab enthält. Der Behandlungsmodus unterscheidet sich im ersten und im zweiten Jahr aufgrund der maximalen Behandlungsdauer von 15 Monaten. Im ersten Jahr sind 17 Behandlungen erforderlich und im zweiten Jahr nur noch vier, da die Therapie mit Bevacizumab hier nur noch für maximal drei Monate fortgeführt werden darf (²MSD, 2020). Bevacizumab ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Verabreichung von Bevacizumab muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von anti-neoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen (²MSD, 2020).

Beobachtendes Abwarten

Beobachtendes Abwarten lässt sich nicht klar definieren. Die Zusammensetzung sowie die Häufigkeit der möglichen Anwendung dieser Maßnahmen werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen angepasst. Im Folgenden werden beispielhaft einige mögliche Maßnahmen beschrieben. Diese können auch begleitend zur Erhaltungstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Es handelt sich hierbei nicht um eine vollständige Auflistung, sondern lediglich um einzelne herausgegriffene Beispiele. Zudem gibt es nach derzeitigem Wissensstand keine öffentlich verfügbaren, verlässlichen Quellen, die die Häufigkeit und Dauer der in Anspruch genommenen Maßnahmen im Rahmen der ZVT belegen würde.

Im Anschluss an die primäre Tumorthherapie geht es hauptsächlich darum, die physische und psychische Gesundheit der Patientinnen bestmöglich zu betreuen und zu erhalten und möglicherweise sogar die Erwerbsfähigkeit wiederherzustellen. Dazu gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Maßnahmen, die von einer psychoonkologischen Betreuung bis zu einer Rehabilitation reichen (⁹BKG, 2016). Eine besondere Belastung für die Patientinnen ist die Angst vor einem Rezidiv. Studien zu psychischen Komorbiditäten konnten zeigen, dass etwa ein Drittel der Patientinnen mit Ovarialkarzinom zusätzlich an einer Depression erkrankt. Eine weitere Auswirkung der Erkrankung ist eine Störung der Sexualfunktionen, was häufig zu einem geringeren Selbstwertgefühl führt. Demzufolge wird eine psychosoziale Beratung bzw. Betreuung der Patientinnen empfohlen, da diese einen positiven Effekt auf die Lebensqualität, die psychische Befindlichkeit und die Verarbeitung der Krankheit hat (¹⁰Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Auch medizinische Rehabilitationsleistungen können von den Patientinnen beantragt werden. Informationen hierzu stellen diverse Beratungsstellen, wie beispielsweise der Kliniksozialdienst oder Krebsberatungsstellen bereit (¹⁰Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Alternativ darf in den ersten zwei Jahren nach Abschluss einer Therapie auch eine so genannte Regelheilbehandlung über die gesetzliche Renten- oder Krankenversicherung beantragt und genehmigt werden. Rehabilitationsmaßnahmen können stationär, teilstationär oder auch ambulant erfolgen. Welche Versicherung, also Krankenkasse oder Rentenversicherung, letztendlich die Leistungen trägt, hängt von verschiedenen Faktoren ab, z. B. davon, ob ein Wiedereinstieg ins Berufsleben geplant ist (⁹BKG, 2016).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Niraparib Zejula 100 mg	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	1x täglich 2 Hartkapseln (kontinuierlich) ¹	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bevacizumab Aybintio 25 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovariakarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)- Stadien IIIB, IIIC und IV	15 mg/kg Körpergewicht i.v. alle drei Wochen ²	1. Jahr: 17 Folgejahr: 4

Beobachtendes Abwarten	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	Nach Bedarf / patientenindividuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden. (¹GSK, 2020)</p> <p>²: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, fortgeführt werden. Die Verabreichung von Bevacizumab muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von anti-neoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen (²MSD, 2020).</p>		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib Zejula 100 mg	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	365	1x täglich 2x 100 mg 200 mg	73.000 mg (\cong 730 Kapseln)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab Aybintio 25 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV	17	1x alle 3 Wochen 15 mg/kg Körpergewicht 1.031 mg (\cong 2 Durchstechflaschen à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg)	1. Jahr: 17.527 mg (\cong 34 Durchstechflaschen à 400 mg und 51 Durchstechflaschen à 100 mg) Folgejahr: 4.124 mg (\cong 8 Durchstechflaschen à 400 mg und 12 Durchstechflaschen à 100 mg)

Beobachtendes Abwarten	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	Nach Bedarf / patientenindividuell
------------------------	--	------------------------------------

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch pro Gabe des zu bewertenden Arzneimittels Zejula und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Bevacizumab und beobachtendem Abwarten wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (¹GSK, 2020;²MSD, 2020).

Die empfohlene Dosis von Niraparib beträgt nach der aktuellen Fachinformation 200 mg einmal pro Tag in Form von 2 Kapseln à 100 mg. Dies entspricht einem Jahresverbrauch von 730 Kapseln pro Patientin und 8,69 Packungen bei einer Packungsgröße von 84 Kapseln (¹GSK, 2020).

Die empfohlene Dosis von Bevacizumab beträgt nach der aktuellen Fachinformation von Aybintio 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht alle drei Wochen als intravenöse Gabe unter ärztlicher Aufsicht. Dies entspricht bei einem durchschnittlichen Gewicht von 68,7 kg einer Dosis von 1.031 mg je Anwendung (2 Durchstechflaschen à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin liegt demnach im ersten Jahr bei einer Anzahl von 17 Behandlungen pro Jahr bei 17.527 mg bzw. 34 Durchstechflaschen à 400 ml und 51 Durchstechflaschen à 100 ml. Im Folgejahr liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin bei einer Anzahl von 4 Behandlungen pro Jahr bei 4.124 mg bzw. 8 Durchstechflaschen à 400 ml und 12 Durchstechflaschen à 100 ml (²MSD, 2020).

Bei der ZVT Beobachtendes Abwarten kann kein Jahresverbrauch bestimmt werden, da die Maßnahmen nach Bedarf patientenindividuell ausgewählt und durchgeführt werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Niraparib Zejula 100 mg 56 Stück PZN: 13722479	5.341,73 €	5.027,58 € [1,77, 312,38]
Niraparib Zejula 100 mg 84 Stück PZN: 13722485	8.007,62 €	7.537,29 € [1,77, 468,56]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bevacizumab Aybintio 25 mg/ml 400 mg PZN: 16628404	1.513,90 €	1.426,71 € [1,77, 85,42]
Bevacizumab Aybintio 25 mg/ml 100 mg PZN: 16628396	386,74 €	363,62 € [1,77, 21,35]
Beobachtendes Abwarten	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 15.10.2020 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (¹¹Lauer, 2020). Bei den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurde der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültige Mehrwertsteuersatz von 16% verwendet.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung (¹²GKV-SV, et al., 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preis moratorium nach §130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach §130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10%.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-12) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-13) werden nachfolgend die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Zejula

Der Apothekenabgabepreis von Zejula (Niraparib, 100 mg pro Kapsel) beträgt bei einer Packungsgröße von 56 bzw. 84 Kapseln 5.341,73€ bzw. 8.007,62€. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77€ und des Herstellerrabatts in Höhe von 312,38€ bzw. 468,56€ ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 5.027,58€ bzw. 7.537,29€ pro Packung.

Aybintio

Der Apothekenabgabepreis von Aybintio (Bevacizumab, 25 mg/ml 400 mg pro Durchstechflasche) beträgt bei einer Packungsgröße einer Durchstechflasche 1.513,90€. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77€ und des Herstellerrabatts in Höhe von 85,42€ ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.426,71€ pro Packung. Für Aybintio (Bevacizumab, 25 mg/ml 100 mg pro Durchstechflasche) beträgt der Apothekenabgabepreis für eine Durchstechflasche 386,74€. Nach Abzug des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77€ und des Herstellerrabatts in Höhe von 21,35€ ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 363,62€ pro Packung.

Beobachtendes Abwarten

Die Höhe der Kosten ist nicht quantifizierbar, da die erforderlichen Maßnahmen nach Bedarf und patientenindividuell ausgewählt und durchgeführt werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie

dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib Zejula 100 mg	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	Untersuchung des Blutbilds	1. Jahr: Wöchentliche Kontrollen während des ersten Behandlungsmonats und monatliche Kontrollen für die nachfolgenden 10 Behandlungsmonate sowie danach Folgejahre¹: Kontrollen in periodischen Abständen (alle 3 bis 6 Monate)	1. Jahr: 14 Mal Folgejahre¹: 2-4 Mal
		Untersuchung des Blutdrucks	1. Jahr: Wöchentliche Kontrollen während der ersten beiden Behandlungsmonate und monatliche Kontrollen für erste Jahr sowie danach Folgejahre¹: Kontrollen in periodischen Abständen (alle 3 bis 6 Monate)	1. Jahr: 18 Mal Folgejahre¹: 2-4 Mal
		Schwangerschaftsnachweis	1. Jahr: Einmalig zu Beginn der Behandlung	1. Jahr: 1 Mal

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab Aybintio 25 mg/ml 400 mg	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV	Zuschlag für die Erstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	17
		Schwangerschaftsnachweis	1. Jahr: Einmalig zu Beginn der Behandlung	1. Jahr: 1 Mal
Beobachtendes Abwarten	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	Nach Bedarf / patientenindividuell		
¹ : Nach dem 1. Jahr soll die Kontrolle des Blutbilds in periodischen Abständen stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen von Zejula und Aybintio wurden die in Tabelle 3-14 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei werden nur die mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar zusammenhängenden Kosten berücksichtigt, die infolge notwendiger zusätzlicher Leistungen anfallen. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben wird die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt.

Angaben zu Niraparib

Patientinnen, die eine Therapie mit Niraparib beginnen, wird eine regelmäßige Überprüfung des Blutbildes empfohlen. Diese Untersuchung sollte während des ersten Monats wöchentlich, im Folgenden monatlich für die ersten 10 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen

Abständen erfolgen. Ebenfalls empfohlen wird die Kontrolle des Blutdrucks. Diese soll in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach im ersten Jahr monatlich und dann in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Sowohl für die Erhebung des Blutbilds als auch für die Blutdruckmessung wird ab dem 2. Behandlungsjahr von einer Durchführung im 3- bis 6-Monats-Rhythmus ausgegangen (¹GSK, 2020). Für Blutdruckmessungen existiert jedoch keine eigenständige Ziffer im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), diese sind bereits in der Grundpauschale EBM 03000 abgedeckt. Daher fallen hierfür im Rahmen der Anwendung von Niraparib keine zusätzlichen Kosten für die GKV an (¹³KBV, 2020). Außerdem ist zu Behandlungsbeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter die Durchführung eines Schwangerschaftsnachweises erforderlich (¹GSK, 2020).

Angaben zur ZVT

Zu Beginn der Behandlung mit Bevacizumab wird Patientinnen im gebärfähigen Alter die Durchführung eines Schwangerschaftsnachweises empfohlen. Die Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten wird ebenfalls als zusätzliche Leistung vergütet (²MSD, 2020). Außerdem kann für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag abgerechnet werden (¹⁴GKV-SV, 2020).

Für beobachtendes Abwarten können keine zusätzlichen GKV-Leistungen quantifiziert werden, da die erforderlichen Maßnahmen nach Bedarf patientenindividuell ausgewählt und durchgeführt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Erstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM 02101)	18,13 €
Blutbild (EBM 32122)	1,10 €
Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die entsprechende EBM-Ziffer für die in Tabelle 3-14 dargestellten Untersuchungen herangezogen.

Die aufgeführten Kosten pro Einheit für das Blutbild (Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren; EBM 32112) sowie für den Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132) wurden aus dem EBM-Katalog 2020 (Stand: 15.10.2020) entnommen. Laut EBM-Katalog 2020 werden diese zusätzlichen Leistungen pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet (¹³KBV, 2020).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Niraparib Zejula 100 mg	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	Untersuchung des Blutbilds Untersuchung des Blutdrucks Schwangerschaftsnachweis	1. Jahr: 16,70 € Folgejahre¹: 2,20 - 4,40 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bevacizumab Aybintio 25 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV	Zuschlag für die Erstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.207,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	308,21 €
		Schwangerschaftsnachweis	1. Jahr: 1,30 €
Beobachtendes Abwarten	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	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich	
¹ : Nach dem 1. Jahr soll in periodischen Abständen eine Kontrolle des Blutbilds stattfinden. Dies wird im Regelfall alle 3 bis 6 Monate erfolgen.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (¹⁵GSK, 2020)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib Zejula 100 mg 56 Stück	Erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialeem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	65.538,10 €	1. Jahr: 16,70 € Folgejahre ¹ : 2,20-4,40 €	-	1. Jahr: 65.554,80 € Folgejahre ¹ : 65.540,30 €- 65.542,50 €

Niraparib Zejula 100 mg 84 Stück	Erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	65.502,64 €	1. Jahr: 16,70 € Folgejahre ¹ : 2,20-4,40 €	-	1. Jahr: 65.519,3 € Folgejahre ¹ : 65.504,84 €- 65.507,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab Aybintio 25 mg/ml	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV	1. Jahr: 67.052,76 € Folgejahr ² : 15.777,12 €	1. Jahr: 309,51 € Folgejahr ² : 308,21 €	1.207,00 €	1. Jahr: 68.569,27 € Folgejahr ² : 17.292,33 €

Beobachtendes Abwarten	Erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich
<p>¹: 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>²: Die Gabe von Bevacizumab darf laut Fachinformation nur bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten verabreicht werden (²MSD, 2020). Deswegen kann im zweiten Jahr eine Therapie nur noch für maximal drei Monate (\cong 4 Zyklen) erfolgen.</p>		

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile kann aufgrund der Neuartigkeit von Niraparib zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeleitet werden. Es ist zu erwarten, dass der Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels geringer sein wird als die in Kapitel 3.2.3. hergeleitete maximale Anzahl an potenziellen Patienten gemäß Zulassung. Dazu tragen teilweise vorhandene Therapiealternativen, ein kompetitives Marktumfeld und der Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsmechanismen des deutschen Gesundheitswesens bei. Aufgrund mangelnder Datenlage ist eine belastbare Quantifizierung allerdings nicht möglich.

Zusätzlich können folgende Parameter die Versorgungsanteile beeinflussen:

Kontraindikationen

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

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

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

Therapieabbrüche

In der Studie PRIMA traten im Niraparib-Arm Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen nur in einem geringen Umfang auf. Insgesamt brachen bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse 59 Patientinnen (12,2% in Bezug auf das Safety-Analysis-Set) im Verlauf der Studie PRIMA die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Patientenpräferenzen

Eine europaweite Befragung von 1.954 Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigt, dass die Mehrzahl der Patientinnen eine orale Gabe einer Erhaltungstherapie gegenüber einer intravenösen Gabe präferieren (EXPRESSION IV Studie) (¹⁶Rohr, et al., 2020).

Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass Niraparib aufgrund der oralen Darreichungsform überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich eingesetzt wird. Bevacizumab hingegen wird aufgrund der notwendigen intravenösen Gabe unter ärztlicher Aufsicht sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich eingesetzt.

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

Basierend auf den obigen Ausführungen wird keine relevante Änderung der Jahrestherapiekosten erwartet. Jedoch ist zu beachten, dass die Dosis von Niraparib basierend auf der Verträglichkeit mit einer Reduktion auf 100 mg pro Tag individualisiert werden kann. Bei Patientinnen, die mit einer Dosis von 300 mg starten, kann die Reduktion auf 200 mg oder

100 mg erfolgen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass im Versorgungsalltag für einen Großteil der Patientinnen eine Dosis von 200 mg verwendet wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (LAUER-Taxe), den Fachinformationen, dem EBM-Katalog, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowie eigene Berechnungen und Literaturrecherchen herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln. 2020. 23.10.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021852>.

2. MSD, Merck Sharpe & Dome GmbH. Fachinfo Aybintio. 2020. 20.10.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023118>.

3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-178. 2020. 28.09.2020.
4. BMJV, Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019. 20.11.2020. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
5. Destatis, Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung. 2017. 16.07.2020. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
6. RKI, Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2020. 20.09.2020. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
7. EMA, European Medicines Agency. Assessment Report Avastin (EMA/CHMP/788079/2011). 2011. 19.10.2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>.
8. EMA, European Medicines Agency. Assessment Report Aybintio. 2020. 20.10.2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aybintio>.
9. BKG, Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Gynäkologische Tumoren. 2016. 17.07.2020. Available from: https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx_ttproducts/datasheet/Patientenratgeber_Gyn_Tumoren.pdf.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0. 2020. AWMF-Registernummer: 032/035OL. Im Internet: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/Stand.2019;10>.
11. Lauer, Lauer Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe. 2020. 16.10.2020. Available from: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>.

12. GKV-SV, GKV-Spitzenverband; DAV, Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. 2013. 04.05.2020. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.

13. KBV, Kassenärztliche Vereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2020. 2020. 16.10.2020. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2020.pdf.

14. GKV-SV, GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 2020. 15.10.2020. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.

15. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2020. 02.11.2020.

16. Rohr I; Alavi S; Richter R; Keller M; Chekerov R; Oskay-Özcelik G, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV). *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020; 30(4).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Zejula (Niraparib) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben) (¹EMA, 2020).

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Informationen zur Überdosierung sowie die besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Beseitigung und sonstigen Hinweise zur Handhabung (¹EMA, 2020).

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals und die Infrastruktur

Die Behandlung mit Zejula sollte von einem mit der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel vertrauten Arzt begonnen und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (siehe Abschnitt 4.2, ¹EMA, 2020)).

Dosierung und Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2, ¹EMA, 2020)

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 ≥ 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.

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.

Tabelle 1: Empfohlene Dosismodifizierungen zum Umgang mit Nebenwirkungen		
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.

Tabelle 2: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen	
Nicht-hämatologische behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE*, wenn eine Prophylaxe als nicht durchführbar angesehen wird oder die Nebenwirkung unter einer Behandlung bestehen bleibt.	Erstmaliges Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1.
	Zweites Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.

	<ul style="list-style-type: none"> Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis oder Absetzen von Zejula gemäß Tabelle 1.
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

Tabelle 3: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen	
<p>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.</p>	
Hämatologische Nebenwirkungen, die eine Transfusion oder die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich machen	<ul style="list-style-type: none"> Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen $\leq 10.000/\mu\text{l}$ sollte eine Thrombozytentransfusion in Erwägung gezogen werden. Wenn weitere Risikofaktoren für Blutungen bestehen, z. B. die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenfunktionshemmern, sollten die Unterbrechung dieser Behandlungen und/oder Thrombozytentransfusionen auch schon bei höheren Thrombozytenzahlen erwogen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula sollte eine Dosisreduktion erfolgen.
Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$	<p>Erstmaliges Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1 nach klinischem Ermessen. Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt $< 75.000/\mu\text{l}$ liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1 erfolgen.
	<p>Zweites Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung gemäß Tabelle 1. Wenn die Thrombozytenzahlen nicht innerhalb von 28 Tagen nach Unterbrechung der Therapie wieder auf akzeptable Werte ansteigen oder wenn bereits eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal pro Tag erfolgt ist, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden.
Neutrophilenzahl $< 1.000/\mu\text{l}$ oder Hämoglobinkonzentration $< 8 \text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis

Tabelle 3: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen	
	<p>zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf $\geq 1.500/\mu\text{l}$ oder der Hämoglobinkonzentration auf $\geq 9 \text{ g/dl}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung gemäß Tabelle 1. • Wenn die Neutrophilenzahl und/oder die Hämoglobinkonzentration nicht innerhalb von 28 Tagen nach Unterbrechung der Therapie wieder auf akzeptable Werte ansteigen oder wenn bereits eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal pro Tag erfolgt ist, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden.
Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Zejula.

Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht unter einer Erhaltungstherapie zur Behandlung des 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 (≥ 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, ¹EMA, 2020)

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, ¹EMA, 2020)

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 Chemotherapieregime 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 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, ¹EMA, 2020)

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-Glykoproteins (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 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 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 übt 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 IC₅₀ von 161 µM bzw. 5,8 µM. Daher ist eine klinisch relevante Interaktion über eine Hemmung dieser Efflux-Transporters zwar unwahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit Substraten von BCRP (Irinotecan, Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Methotrexat) kombiniert wird.

Niraparib ist ein Inhibitor von MATE1 und -2, mit einer IC₅₀ von 0,18 µM bzw. ≤ 0,14 µM. Erhöhte Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind (z. B. Metformin), können nicht ausgeschlossen werden.

Der wesentliche primäre Metabolit M1 scheint kein Inhibitor von P-gp, BCRP, BSEP, 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) oder 1B3 (OATP1B3).

In vitro ist Niraparib ein schwacher Inhibitor des Organo-Kation-Transporters 1 (OCT1), mit einer IC₅₀ von 34,4 µM. Es ist daher Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit 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, ¹EMA, 2020)

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, ¹EMA, 2020)

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.

Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8, ¹EMA, 2020)Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen aller Schweregrade mit einem Auftreten bei $\geq 10\%$ der 851 Patientinnen unter Zejula-Monotherapie in den zusammengefassten Daten der PRIMA- (entweder 200 mg oder 300 mg Anfangsdosis) und NOVA-Studie umfassten Übelkeit, Anämie, Thrombozytopenie, Ermüdung, Obstipation, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, verminderte Thrombozytenzahl, Neutropenie, Abdominalschmerzen, verminderten Appetit, Diarrhoe, Dyspnoe, Hypertonie, Asthenie, Schwindelgefühl, verminderte Neutrophilenzahl, Husten, Arthralgie, Rückenschmerzen, verminderte Anzahl von weißen Blutkörperchen und Hitzewallung.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden auf Grundlage der zusammengefassten Daten der PRIMA- und NOVA-Studie bei Patientinnen unter Zejula-Monotherapie beobachtet (siehe Tabelle 4).

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

Tabelle 4: Nebenwirkungen, die bei Patientinnen beobachtet wurden, die mit einer festen Anfangsdosis von Zejula 300 mg/Tag (PRIMA- und NOVA-Studie zusammengefasst) behandelt wurden:

Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE*-Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Harnwegsinfektion Häufig Bronchitis, Konjunktivitis	Gelegentlich Harnwegsinfektion, Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie Gelegentlich Panzytopenie, febrile Neutropenie	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie Häufig Leukopenie Gelegentlich Panzytopenie, febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Überempfindlichkeit [†]	Gelegentlich Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und	Sehr häufig	Häufig

Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE*- Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE*
Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit Häufig Hypokaliämie	Hypokaliämie Gelegentlich Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Schlaflosigkeit Häufig Angst, Depression Gelegentlich Verwirrheitszustand	Gelegentlich Schlaflosigkeit, Angst, Depression, Verwirrheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerzen, Schwindelgefühl Häufig Geschmacksstörung Selten Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom (PRES)**	Gelegentlich Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Sehr häufig Palpitationen Häufig Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Hypertonie Selten Hypertensive Krisen	Häufig Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	Sehr häufig Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis Häufig Epistaxis Gelegentlich Pneumonitis	Gelegentlich Dyspnoe, Epistaxis, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie Häufig Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung, Stomatitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen Gelegentlich Diarrhoe, Obstipation, Schleimhautentzündung, Stomatitis, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Photosensitivität, Ausschlag	Gelegentlich Photosensitivität, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig Rückenschmerzen, Arthralgie Häufig Myalgie	Gelegentlich Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie

Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE*- Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Ermüdung, Asthenie Häufig Peripheres Ödem	Häufig Ermüdung, Asthenie
Untersuchungen	Häufig Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt	Häufig Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, ALT erhöht Gelegentlich AST erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht

* CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02

** Basierend auf Daten aus klinischen Studien mit Niraparib. Dies ist nicht beschränkt auf die pivotale Monotherapie-Studie ENGOT-OV16.

† Umfasst Überempfindlichkeit, Arzneimittel-Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion, Arzneimittelexanthem, Angioödem und Urtikaria.

Die Nebenwirkungen, die in der Gruppe der Patientinnen beobachtet wurden, die eine 200 mg Anfangsdosis Zejula erhielten (abhängig vom Ausgangswert bei Körpergewicht oder Thrombozytenzahl), waren von gleicher oder geringerer Häufigkeit im Vergleich zu der Gruppe, die eine feste Anfangsdosis von 300 mg erhielten (Tabelle 4).

Für spezifische Informationen betreffend die Häufigkeit von Thrombozytopenien, Anämien und Neutropenien, siehe unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

In der NOVA- und PRIMA-Studie wiesen Patientinnen, die für eine Behandlung mit Zejula infrage kamen, folgende hämatologische Ausgangswerte vor der Therapie auf: absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.500 Zellen/ μ l; Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/ μ l, Hämoglobinkonzentration ≥ 9 g/dl (NOVA) oder ≥ 10 g/dl (PRIMA). Im klinischen Programm erfolgten bei hämatologischen Nebenwirkungen Laborwertkontrollen und Dosismodifizierungen (siehe Abschnitt 4.2).

In der PRIMA-Studie reduzierten sich Thrombozytopenien vom Grad ≥ 3 , Anämien und Neutropenien jeweils von 48 % auf 21 %, von 36 % auf 23 % und von 24 % auf 15 %, bei Patientinnen, die eine Anfangsdosis von Zejula abhängig vom Ausgangswert bei Körpergewicht oder Thrombozytenzahl erhielten, im Vergleich zu der Gruppe mit einer festen Anfangsdosis von 300 mg. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, war entsprechend bei 3 %, 3 % und 2 % der Patientinnen notwendig.

Thrombozytopenie

In der PRIMA-Studie traten bei 39 % der mit Zejula behandelten Patientinnen Thrombozytopenien vom Grad 3-4 auf, im Vergleich zu 0,4 % bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Die mediane Zeitdauer von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 22 Tage (Bereich: 15 bis 335 Tage) und die mediane Dauer 6 Tage (Bereich: 1 Tag bis 374 Tage). Eine Beendigung der Therapie wegen einer Thrombozytopenie war bei 4 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, notwendig.

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

In der NOVA-Studie kam es bei 48 von 367 Patientinnen (13 %) zu Blutungen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Alle Blutungen, die zusammen mit einer 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 $180 \times 10^9/l$ lagen. Bei etwa 76 % der Patientinnen mit geringeren Thrombozytenzahlen zu Beginn der Zejula-Behandlung ($< 180 \times 10^9/l$), 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.

Anämie

In der PRIMA-Studie kam es bei 31 % der Patientinnen unter Zejula zu Anämien der Schweregrade 3-4, im Vergleich zu 2 % bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Die mediane Zeitdauer von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 80 Tage (Bereich: 15 bis 533 Tage) und die mediane Dauer betrug 7 Tage (Bereich: 1 Tag bis 119 Tage). Eine Beendigung der Therapie wegen Anämie war bei 2 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, notwendig.

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

Neutropenie

In der PRIMA-Studie kam es bei 21 % der Patientinnen unter Zejula zu Neutropenien der Schweregrade 3-4, im Vergleich zu 1 % bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Die mediane Zeitdauer von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 15 bis 421 Tage) und die mediane Dauer betrug 8 Tage (Bereich: 1 Tag bis 42 Tage). Eine Beendigung der Therapie wegen Neutropenie war bei 2 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, notwendig.

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

Hypertonie

In der PRIMA-Studie kam es bei 6 % der Patientinnen unter Zejula zu Hypertonien der Schweregrade 3-4, im Vergleich zu 1 % bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Die mediane Zeitdauer von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 50 Tage (Bereich: 1 Tag bis 589 Tage) und die mediane Dauer betrug 12 Tage (Bereich: 1 Tag bis 61 Tage). Eine Beendigung der Therapie wegen Hypertonie war bei 0 % der Patientinnen notwendig.

In der NOVA-Studie trat eine Hypertonie, unabhängig vom Schweregrad, bei insgesamt 19,3 % der Patientinnen unter Behandlung mit Zejula auf. Zu einer Hypertonie vom Schweregrad 3 oder 4 kam es bei 8,2 % der Patientinnen. Die Hypertonien waren mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln gut beherrschbar. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Hypertonie war bei < 1 % der Patientinnen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9, ¹EMA, 2020)

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (siehe Abschnitt 6.4, ¹EMA, 2020)

Nicht über 30° C lagern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (siehe Abschnitt 6.4, ¹EMA, 2020)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Zejula der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang IIB, ¹EMA, 2020).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für Zejula existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II C SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN sowie in Anhang II D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (Risk Management Plan, RMP) und Periodic Safety Update Reports (PSUR) gemacht (siehe Anhang IIC und IID, ¹EMA, 2020).

Weiterhin werden in Anhang II D des EPAR Angaben zur Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung gemacht (siehe Anhang IID, ¹EMA, 2020):

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Post-authorisation efficacy study (PAES): Um die Wirksamkeit von Niraparib als 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, zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS) und aktualisierte Analysen für TFST, PFS2 und Ergebnisse nach Folgebehandlung aus der PRIMA-Studie zur Verfügung zu stellen.	31. Dezember 2025

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Assessment Report finden sich im Abschnitt 2.6 die folgenden Angaben bezüglich der Sicherheitsbedenken und des RMP (²EMA, 2020).

(Bei den Tabellen handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabellen 62, 63 und 64 aus Abschnitt 2.6 des EPAR, (²EMA, 2020))

Sicherheitsbedenken

Tabelle 62: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Hämatologische Toxizität (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie inklusive neutropenischer Infektionen und neutropenischer Sepsis) Hypertonie
Wichtige potenzielle Risiken	Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) Andere sekundäre Primär-Malignitäten (SPM) als MDS und AML
Fehlende Informationen	Keine

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 63: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/-Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeits- datum
Kategorie 1 – Auferlegte verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten, die Bedingung der Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2 - Auferlegte verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten, die spezifische Auflagen im Rahmen einer bedingten Zulassung unter besonderen Bedingungen sind				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten				
<p>3000-04-002: Eine ganzheitliche Meta-Analyse des Auftretens von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit Niraparib behandelt wurden</p> <p>Geplant</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Der primäre Endpunkt ist der Vergleich der Inzidenzrate von MDS/AML bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit Niraparib behandelt wurden, mit der Inzidenzrate bei der Behandlung mit einem beliebigen anderen Vergleichspräparat • Der sekundäre Endpunkt ist der Vergleich der Inzidenzrate von sekundären Primär-Malignitäten in derselben Kohorte von Patientinnen • Der dritte Endpunkt ist die Schätzung der Inzidenzrate von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit Niraparib 	Lieferung zusätzlicher Sicherheitshinweise zu den wichtigen potenziellen Risiken von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten	Finaler Studienbericht	Q1 2025

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeits- datum
	behandelt wurden in den zusammengefassten klinischen Prüfungen von TESARO			
3000-04-001: <i>Post- authorisation safety study (PASS)</i> zur Schätzung der Risiken von MDS/AML und anderen sekundären Primär- Malignitäten bei erwachsenen Patienten platinum- sensitivem, rezidivieren- dem, serösem, epitheliale, high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritoneal- karzinom, die eine Erhaltungs- therapie mit Zejula (Niraparib) erhalten Geplant	<ul style="list-style-type: none"> • Primär: Schätzung der Inzidenzrate von MDS/AML bei einer Kohorte mit erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die mit Zejula behandelt wurden und sich unter einer Platin-basierten Che-motherapie in Remission (komplett oder partiell) befin-den • Sekundär: Schätzung der Inzidenzrate anderer sekundärer Primär-Malignitäten bei derselben Kohorte von Patientinnen. • Explorativ: Schätzung der Inzidenzraten-verhältnisse von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei Patienten, die mit Niraparib behandelt wurden im Vergleich zu einer retrospektiven 	Lieferung zusätzlicher Sicherheitshinweise zu den wichtigen poten-ziellen Risiken von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten außer MDS/AML bei Patienten, die in der klinischen Praxis mit bereits zugelassenen Arzneimitteln gegen Ovarialkrebs behandelt wurden, sowie Patienten, die mit Niraparib behandelt wurden.	Finaler Studienbericht	Q1 2027

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
	Kohorte mit Patienten mit rezidivierendem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nicht mit einem PARP-Inhibitor behandelt wurden			

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 64: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Safety concern	Risk minimisation measures	Pharmacovigilance activities
Wichtiges identifiziertes Risiko: Hämatologische Toxizität (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie inklusive neutropenischer Infektionen und neutropenischer Sepsis)	<p>Routine-Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.2; 4.4; 4.8 <p>Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitte 2; 3; 4 <p>Verschreibungsstatus des Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none"> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung beschränkt auf Ärzte, die mit der Anwendung antineoplastischen Arzneimitteln vertraut sind <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen außer Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>

	Keine	
Wichtiges identifiziertes Risiko: Hypertonie	<p>Routine-Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.4; 4.8 <p>Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitte 2; 4 <p>Verschreibungsstatus des Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none"> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung beschränkt auf Ärzte, die mit der Anwendung antineoplastischen Arzneimitteln vertraut sind <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen außer Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Wichtiges potenzielles Risiko: Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML)	<p>Routine-Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.4 <p>Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitte 2 <p>Verschreibungsstatus des Arzneimittels</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen außer Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ein gezielter Fragebogen für MDS/AML-Fälle <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3000-04-002: Eine ganzheitliche Meta-Analyse des Auftretens von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei

	<ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Anwendung beschränkt auf Ärzte, die mit der Anwendung antineoplastischen Arzneimitteln vertraut sind <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit Niraparib behandelt wurden Finaler Studienbericht: Q1 2025</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3000-04-001: <i>Post-authorisation safety study (PASS)</i> zur Schätzung der Risiken von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei erwachsenen Patienten platinum-sensitivem, rezidivierendem, serösem, epithelalem, high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die eine Erhaltungstherapie mit Zejula (Niraparib) erhalten Finaler Studienbericht: Q1 2027
<p>Wichtiges potenzielles Risiko: Weitere sekundäre Primär-Malignitäten außer MDS und AML</p>	<p>Routine-Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Verschreibungsstatus des Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Anwendung beschränkt auf Ärzte, die mit der Anwendung antineoplastischen Arzneimitteln vertraut sind <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen außer Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein gezielter Fragebogen für sekundäre Primär-Malignitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>3000-04-002: Eine ganzheitliche Meta-Analyse des Auftretens von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit Niraparib behandelt wurden Finaler Studienbericht: Q1 2025</p> <p>3000-04-001: Post-authorisation safety study (PASS) zur Schätzung der Risiken von MDS/AML und anderen sekundären Primär-Malignitäten bei erwachsenen Patienten platinum-sensitivem,</p>

		rezipivieren-dem, serösem, epitheliale, high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritoneal-karzinom, die eine Erhaltungs-therapie mit Zejula (Niraparib) erhalten Finaler Studienbericht: Q1 2027
--	--	---

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die oben dargestellten Informationen der Fach- und Gebrauchsinformation, des EPAR und des RMP von Zejula hinausgehen, bekannt (¹EMA, 2020;²EMA, 2020).

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EMA, European Medicines Agency. EPAR Zejula - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020. 12.10.2020.
2. EMA, European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Final). 2020. 17.09.2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Untersuchung des Blutbilds	<p>S. 4, Abschnitt 4.2, Tabelle 3 „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).</p> <p>S. 6, Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Hämatologische Nebenwirkungen“: 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).</p>	ja

2	Untersuchung des Blutdrucks	S. 6, Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen“: Der Blutdruck sollte unter der Behandlung mit Zejula in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach im ersten Jahr 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.	ja
3	Schwangerschaftsnachweis	S. 7, Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Schwangerschaft/Kontrazeption“ Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. S. 9, Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit – Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen“: Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben beziehen sich auf die Fachinformation mit Stand Oktober 2020 (¹GSK, 2020).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die Prüfung wurde der EBM-Katalog 2020 (Stand: 07.07.2020) verwendet (²KBV, 2020).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln. 2020. 23.10.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021852>.

2. KBV, Kassenärztliche Vereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2020. 2020. 16.10.2020. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2020.pdf.