



IQWiG-Berichte – Nr. 1060

**Niraparib
(Ovarialkarzinom; Erstlinie
Erhaltung) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-98
Version: 1.0
Stand: 25.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.11.2020

Interne Auftragsnummer

A20-98

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Günter Emons, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Göttingen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Cornelia Rüdig
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Niraparib, Ovarialtumoren, Eileitertumoren, Peritonealtumoren, Nutzenbewertung; NCT02655016

Keywords: Niraparib, Ovarian Neoplasms, Fallopian Tube Neoplasms, Peritoneal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02655016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die Nutzenbewertung.....	20
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	25
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	25
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	25
3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	25
3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	30
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	30
3.2.1 Behandlungsdauer	30
3.2.2 Verbrauch	31
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	31
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	31
3.2.6 Versorgungsanteile	32

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	33
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	34
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
5	Literatur	47
Anhang A – Exemplarische Darstellung einer unbeschrifteten Tabelle aus dem Dossier des pU		51
Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib	3
Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. beobachtendes Abwarten	8
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo.....	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo.....	11
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo.....	16
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten ISD-Teilpopulation ^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo.....	17
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf der relevanten ISD-Teilpopulation ^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo	19
Tabelle 11: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	24
Tabelle 12: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV- Zielpopulation (eigene Darstellung).....	26
Tabelle 13: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	33
Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	34
Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	35

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: unbeschriftete Tabelle aus dem Modul 4 A, Anhang 4-G	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC-QLQ-OV28	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Module
EPAR	European Public Assessment Report
EoT	End of Treatment (Ende der Behandlung)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FSD	fixe Startdosis
FOSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index-8
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRD	homologe Rekombinationsdefizienz
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISD	individuelle Startdosis
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PARP	Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase
PFS	progressionsfreies Überleben
PRO	Patient-reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Niraparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.11.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Niraparib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.11.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib als Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [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.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (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.	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none">▪ Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)▪ Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) wird die Studie PRIMA eingeschlossen.

Allerdings sind die im Dossier des pU vorgelegten Ergebnisse der Studie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist

daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Studiendesign

Bei der Studie PRIMA handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Studie zum Vergleich von Niraparib mit Placebo. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, die nach einer platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie ein komplettes oder partielles Ansprechen hatten.

Insgesamt wurden 733 Patientinnen im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Niraparib (N = 487) oder Placebo (N = 246) zugeteilt. Die Behandlung mit Niraparib erfolgte mit Ausnahme der individuellen Startdosis (siehe unten) gemäß Zulassung.

Primärer Endpunkt der Studie war progressionsfreies Überleben. Patientenrelevante, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Studie ist noch laufend (geplantes Studienende: voraussichtlich 2024). Für die Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt als relevant erachtet (FDA-Sicherheitsupdate vom 17.11.2019).

Relevante Teilpopulation

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Studienergebnisse wird für die Nutzenbewertung die Teilpopulation der Patientinnen herangezogen, die das in der Fachinformation empfohlene Dosierungsschema mit einer individuellen Startdosis (ISD) für Niraparib, basierend auf Körpergewicht und Thrombozytenausgangswerten, erhalten haben (ISD-Teilpopulation). Dies ist insbesondere durch das in der ISD-Teilpopulation bessere Nebenwirkungsprofil von Niraparib begründet. Insgesamt umfasst diese zulassungsgemäß behandelte ISD-Teilpopulation 352 Patientinnen (entspricht 48 % der Gesamtpopulation), 228 im Niraparibarm und 124 im Placeboarm.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die eingeschlossene placebokontrollierte Studie PRIMA war zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten. Die Studie ist dennoch mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Ergebnisse unvollständig vorgelegt

Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt nicht für die Nutzenbewertung verwertbar sind. Dies wird nachfolgend ausgeführt.

Keine vollständigen Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PROs)

Im Dossier des pU sind Ergebnisse zu PROs unvollständig berichtet. Dies betrifft insbesondere den Fragebogen EORTC QLQ-C30, der in der Studie PRIMA eingesetzt wurde und gemäß statistischen Analyseplan auch vollständig ausgewertet werden sollte. In Modul 4 A des Dossiers legt der pU jedoch ausschließlich Ergebnisse zur Skala globaler Gesundheitsstatus vor. Ergebnisse zu den weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Skalen (5 Funktions- sowie 8 Symptomskalen) fehlen.

Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung des Kernmoduls EORTC QLQ-C30 sind auch die Ergebnisse des ovarialkarzinomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OV28 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Es handelt sich bei dem OV28 um ein Zusatzmodul, welches immer gemeinsam mit dem Kernmodul EORTC QLQ-C30 einzusetzen und zu interpretieren ist. Der pU legt zwar Ergebnisse zu allen in der Studie PRIMA erhobenen Skalen des OV28 vor (auch für die relevante ISD-Teilpopulation), allerdings werden diese Ergebnisse gemäß Scoring-Manual im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht ohne Kenntnis der Ergebnisse des Kernmoduls EORTC QLQ C30 herangezogen.

Auch die vom pU vorgelegten Zusatzanalysen (Anhang 4-G des Dossiers) können nicht herangezogen werden, um die Ergebnisse zu den fehlenden Skalen zu bewerten. Dies ist darin begründet, dass in den entsprechenden Kapiteln die Ergebnisse ohne erklärende Beschriftungen vorgelegt wurden, sodass eine Zuordnung der Ergebnisse zu bestimmten Endpunkten nicht möglich ist.

Somit fehlen für die Dossierbewertung umfangreiche Informationen zu PROs und es liegen keinerlei Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, obwohl diese Daten erhoben wurden.

Keine vollständigen Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs)

Auch die Angaben des pU zu den unerwünschten Ereignissen sind nicht vollständig. Gemäß Dossievorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten. Eine vollständige Darstellung dieser häufigen UEs (getrennt nach UEs ohne weitere Differenzierung, SUEs, UEs differenziert nach Schweregrad) ist für die Bewertung der Nebenwirkungsprofils sowie die Auswahl spezifischer UEs unverzichtbar. Der pU beschränkt sich in Modul 4 A jedoch im Wesentlichen auf diejenigen SOC's und PT's, für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde. Somit sind die Angaben zu den häufigen UEs im Dossier des pU unvollständig. Eine Darstellung der häufigen UEs sowie eine Auswahl spezifischer UEs basierend auf den in der Studie PRIMA aufgetretenen UEs ist damit für die Nutzenbewertung nicht möglich.

Weitere Kritikpunkte

Darüber hinaus fehlen im Dossier des pU auch Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu den in der Studie eingesetzten Folgetherapien. Neben den unvollständig dargestellten Ergebnissen erschwert dies die Interpretation der Studiendaten zusätzlich.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

Insgesamt werden die vorab beschriebenen Mängel im Dossier als gravierend eingeschätzt. Insbesondere aufgrund der fehlenden bzw. nicht verwertbaren Ergebnisse zu den EORTC QLQ-Fragebogen sowie der unvollständigen Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen, sind die vorgelegten Daten inhaltlich unvollständig.

Insgesamt liegen daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Niraparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Niraparib.

Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (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.	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) ▪ Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) 	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib als Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [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.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (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.	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none">▪ Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)▪ Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bei gleicher Genese und Histomorphologie werden die Karzinome von Ovar, Eileiter und Peritoneum gemäß S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren gemeinsam klassifiziert [3]. In der vorliegenden Dossierbewertung wird daher der Begriff Ovarialkarzinom zusammenfassend für das Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom verwendet.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Niraparib (Stand zum 01.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Niraparib (letzte Suche am 23.09.2020)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Niraparib (letzte Suche am 12.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Niraparib (letzte Suche am 12.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Niraparib (letzte Suche am 01.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
PR-30-5017-C (PRIMA ^c)	ja	ja ^d	nein	nein ^e	ja [4,5]	ja [6]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 d. Der Sponsor der Studie wurde 2019 vom pU übernommen [7].
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein, der die Studie PRIMA zur Ableitung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vorlegt.

Die Studie PRIMA wird für die vorliegende Fragestellung grundsätzlich als relevant eingestuft. Sie wird daher in die Nutzenbewertung eingeschlossen und nachfolgend charakterisiert. Allerdings sind die im Dossier des pU vorgelegten Ergebnisse der Studie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
PRIMA	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen ^c mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade serösem oder endometrioidem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinhaltigen Chemotherapie ^d ein Ansprechen (komplett oder partiell) ^e haben mit einem ECOG \leq 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niraparib (N = 487)^f ▪ Placebo (N = 246)^f Davon relevante Teilpopulation ^g : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niraparib (n = 228) ▪ Placebo (n = 124) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: \leq 28 Tage ▪ Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up, Tod oder Behandlungsende nach ca. 3 Jahren^h ▪ Beobachtungⁱ: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende^j 	220 Zentren in: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Irland, Italien, Kanada, Norwegen, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2016–laufend ^j Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 17.05.2019 (primäre Auswertung) ▪ 17.11.2019 (FDA 90-Tage Sicherheits-update) 	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2 zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Patientinnen im Stadium III mit vollständiger Zytoreduktion (d. h. keine sichtbare Resterkrankung) nach primärer Debulking-Operation oder Patientinnen mit mehr als 2 Debulking-Operationen wurden ausgeschlossen. Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn der Tumorgrad nach der Chemotherapie nicht auswertbar war.</p> <p>d. Randomisierung innerhalb von 12 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Chemotherapie-Zyklus.</p> <p>e. beurteilt nach ≥ 3 Therapiezyklen</p> <p>f. Von den randomisierten Patientinnen haben 3 im Niraparibarm und 2 im Placeboarm keine Studienmedikation erhalten.</p> <p>g. Population aller Patientinnen, die gemäß der in der Fachinformation (Abschnitt 4.2) empfohlenen individuellen Startdosis (ISD) behandelt wurden [8], siehe Abschnitt 2.3.2 zur relevanten Teilpopulation, im Bericht als ISD-Population bezeichnet.</p> <p>h. Im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes konnten die Patientinnen weiter mit der Studienmedikation behandelt werden, solange sie von der Behandlung profitierten.</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>j. Die Studie läuft weiter bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens (geplant nach ca. 440 Todesfälle), voraussichtlich bis 2024</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FDA: Food and Drug Administration; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz; ISD: individuelle Startdosis; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo^a

Studie	Intervention	Vergleich
PRIMA	<p>Niraparib, oral 1-mal täglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 300 mg (3 x 100 mg)^b <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 200 mg (2 x 100 mg)^b <p>Die Studienmedikation wurde kontinuierlich in 28-Tage-Zyklen verabreicht.</p>	<p>Placebo, oral 1-mal täglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Kapseln^b <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Kapseln^b
<p>Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen (bis zu 28 Tage) und –abbruch aufgrund von Toxizität möglich^c</p>		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen mussten mit ≥ 6 und ≤ 9 Zyklen einer platinbasierten Therapie behandelt worden sein^d (mindestens 2 Zyklen nach einer Intervall-Debulkingoperation) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PARP-Inhibitoren ▪ Bevacizumab begleitend zur letzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss^e <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie zur Behandlung schmerzhafter Metastasen, welche vor Studienbeginn bereits vorhanden waren und die nicht mit lokalen oder systemischen Analgetika behandelbar waren (solange keine Verdacht auf Krankheitsprogression bestand) ▪ prophylaktische Zytokine (nur während des 1. Zyklus nicht erlaubt, danach konnten sie gemäß lokaler Leitlinien eingesetzt werden) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebendviren sowie bakterielle Vakzine ▪ andere Krebstherapien 		
<p>a. hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2 zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</p> <p>b. Gemäß dem originalen Protokoll vom 26. Oktober 2015 wurden alle Patientinnen mit einer fixen Startdosis von 300 mg Niraparib behandelt. Mit Protokoll Amendment 2 (16.11.2017), wurde die Startdosis der Studienmedikation basierend auf Körpergewicht und Thrombozytenzahl zu Studienbeginn festgelegt. Patientinnen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenzahl $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ erhielten 300 mg (3 Kapseln) Niraparib bzw. 3 Kapseln Placebo - Körpergewicht < 77 kg oder Thrombozytenzahl $< 150\ 000/\mu\text{l}$ erhielten 200 mg (2 Kapseln) Niraparib bzw. 2 Kapseln Placebo <p>Bei Patientinnen, deren Anfangsdosis 2 Kapseln 1-mal täglich betrug, war eine Eskalation auf 3 Kapseln 1-mal täglich zulässig, wenn während der ersten beiden Therapiezyklen keine Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung erforderlich war. Diese Eskalation ist in der Fachinformation nicht vorgesehen [8], wurde aber gemäß EPAR [9] auch nur bei 13 Patientinnen (in der Gesamtpopulation) angewendet.</p> <p>c. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch waren ohne relevante Abweichungen zu den Anforderungen der Fachinformation möglich [8].</p> <p>d. In der Gesamtpopulation erhielten 96 % Carboplatin und 8 % Cisplatin im Rahmen einer Vorbehandlung [9].</p> <p>e. Patientinnen, die Bevacizumab als Erstlinientherapie auf Platinbasis erhalten hatten, aber aufgrund von UEs oder aus anderen Gründen nicht in der Lage waren, Bevacizumab als Erhaltungstherapie zu erhalten, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen, solange die letzte Dosis Bevacizumab ≥ 28 Tage vor der Unterzeichnung der Haupteinwilligungserklärung erhalten wurde.</p> <p>EPAR: European Public Assessment Report; PARP: Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Bei der Studie PRIMA handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Studie zum Vergleich von Niraparib mit Placebo. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, die nach einer platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie ein komplettes oder partielles Ansprechen hatten. Diese platinbasierte Therapie musste für alle Patientinnen ≥ 6 und ≤ 9 Zyklen lang gewesen sein (mindestens 2 Zyklen mussten nach einer Intervall-Debulkingoperation gegeben worden sein). Bei Studieneinschluss durfte der erste Tag des letzten Zyklus der Chemotherapie nicht mehr als 12 Wochen zurückliegen. Die Patientinnen sollten einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) haben. Patientinnen im Stadium III mit vollständiger Zytoreduktion (d. h. keine sichtbare Resterkrankung) nach primärer Debulking-Operation oder Patientinnen mit mehr als 2 Debulking-Operationen konnten nicht an der Studie teilnehmen.

Insgesamt wurden 733 Patientinnen im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Niraparib (N = 487) oder Placebo (N = 246) zugeteilt. Die für die Randomisierung berücksichtigten Stratifizierungsfaktoren waren die Behandlung mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (ja / nein), das beste Ansprechen auf die vorangegangene Chemotherapie (vollständig / partiell) und der homologe Rekombinationsdefizienz (HRD-)Status (HRD-positiv / HRD-negativ oder nicht bestimmt)¹.

Die Behandlung mit Niraparib erfolgte mit Ausnahme der nicht zulassungsgemäßen individuellen Startdosis (siehe Textabschnitt zur Teilpopulation) gemäß Zulassung [8]. Die Patientinnen erhielten durchgehend Niraparib oder Placebo, 1-mal täglich oral. Ein Behandlungswechsel aus dem Placeboarm in den Niraparibarm war in der Studie nicht erlaubt. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up, Tod oder Behandlungsende nach ca. 3 Jahren.

Primärer Endpunkt der Studie war progressionsfreies Überleben (PFS). Patientenrelevante, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulation

Für die Nutzenbewertung wird die Teilpopulation der Patientinnen herangezogen, die das in der Fachinformation empfohlene Dosierungsschema mit einer individuellen Startdosis (ISD) für Niraparib erhalten haben [8]. Die zugelassene Dosierungsempfehlung lautet:

- Die empfohlene Anfangsdosis von Niraparib ist 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln), 1-mal täglich

¹ Zu Beginn der Studie wurden nur HRD positive Patientinnen eingeschlossen. Mit Amendment 1 vom 22.11.2016 wurden auch HRD negative Patientinnen eingeschlossen und der HRD Status, der vor Randomisierung bestimmt werden musste, wurde als Stratifizierungsvariable eingeführt.

- Für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten $\geq 150\,000/\mu\text{L}$, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Niraparib jedoch 300 mg (drei 100-mg-Kapseln), 1-mal täglich

Zu Studienbeginn (Studienprotokoll vom 26.10.2015) wurden jedoch alle Patientinnen mit einer fixen Startdosis (FSD) von 300 mg Niraparib oder Placebo (je 3 Kapseln, 1-mal täglich) behandelt. Mit dem 2. Amendment (Studienprotokoll vom 16.11.2017) wurde anstelle der FSD die ISD entsprechend den Angaben in der Fachinformation eingeführt. Diese Änderung wurde aufgrund neuer Erkenntnisse aus der Studie NOVA [10] vorgenommen, wonach mit einer niedrigeren Startdosis eine Reduktion bestimmter Nebenwirkungen, die vornehmlich zu Behandlungsbeginn mit Niraparib auftreten, erreicht werden kann. In der Studie NOVA konnten das Körpergewicht und der Ausgangswert der Thrombozyten als prädiktive Marker für schwere Thrombozytopenien identifiziert werden [11]. Daher wurde ab dem 2. Amendment die ISD basierend auf dem Körpergewicht und der Thrombozytenzahl der Patientinnen zu Studienbeginn bestimmt.

Insgesamt wurden 475 Patientinnen vor und 258 Patientinnen nach dem 2. Amendment in die Studie eingeschlossen. Fünf der randomisierten Patientinnen haben keine Studienmedikation erhalten (2 vor und 3 nach dem Amendment).

In seinem Dossier legt der pU neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation auch die Ergebnisse einer post hoc definierten, zulassungsgemäß behandelten Teilpopulation vor (nachfolgend als ISD-Teilpopulation bezeichnet). Dabei berücksichtigt er neben den Patientinnen, die nach Amendment 2 des Protokolls eingeschlossen wurden auch diejenigen Patientinnen, die vor der Änderung zulassungsgemäß behandelt wurden, die also die Kriterien für eine Startdosis von 300 mg Niraparib erfüllten (Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten $\geq 150\,000/\mu\text{L}$). Insgesamt umfasst diese zulassungsgemäß behandelte ISD-Teilpopulation damit 352 Patientinnen (entspricht 48 % der Gesamtpopulation), 228 im Niraparibarm und 124 im Placeboarm.

Nach Betrachtung der Studienergebnisse für die Gesamt- und die Teilpopulation [9,12] wird für die Nutzenbewertung die zulassungskonform behandelte ISD-Teilpopulation als relevant erachtet. Dies wird durch die vorliegenden Daten zu Nebenwirkungen gestützt, da durch die ISD analog zu den Ergebnissen der NOVA-Studie (siehe oben) die Inzidenz der UEs im Interventionsarm deutlich gesenkt werden konnte. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation würden daher den Schaden von Niraparib überschätzen.

Insgesamt wird daher in der vorliegenden Situation die zulassungsgemäß behandelte ISD-Teilpopulation als für die Nutzenbewertung relevant erachtet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) in der Studie PRIMA

Die eingeschlossene Studie PRIMA war zwar nicht ausgelegt auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten. Die Studie ist dennoch mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in der Studie PRIMA ist, dass zur Diagnose einer Krankheitsprogression regelmäßige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren vorgesehen waren (gemäß Studienprotokoll alle 12 Wochen). Dies führt möglicherweise zu einer systematisch verfrühten Diagnosestellung einer Krankheitsprogression. So ist anzunehmen, dass zwar bereits ein Progress der Erkrankung mittels apparativer Diagnostik detektiert werden kann, die Patientin jedoch zum Zeitpunkt der durchgeführten bildgebenden Untersuchung noch symptomfrei ist. Ein früherer Beginn einer Folgetherapie ist jedoch nach gegenwärtiger Datenlage nicht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden, sondern führt vielmehr zu einer früheren Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [13]. Leitlinien empfehlen daher zur Nachsorge im Kern eine symptomorientierte Herangehensweise [3,14]. Von einer routinemäßigen apparativen Diagnostik und Markerbestimmung bei symptomfreien Patientinnen wird abgeraten [14].

Wird dennoch ein erhöhter Cancer-Antigen-125 (CA-125)-Spiegel bei asymptomatischen Patientinnen gemessen, soll dieser nicht ausschlaggebend für die Diagnose eines Rezidivs bzw. die Einleitung einer Folgetherapie sein, sondern in Absprache mit der Patientin über das weitere Vorgehen entschieden werden [14]. In diesem Zusammenhang ist es als Annäherung an ein beobachtendes Abwarten zu werten, dass die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt nach Behandlungsabbruch auf Nachfrage über die Art die eingesetzte Studienmedikation (Niraparib oder Placebo) zur optimalen Planung der Folgetherapien informiert werden konnte. Es wird angenommen, dass nach einer solchen Entblindung die Patientinnen gemeinsam mit der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt über Folgetherapien entschieden haben. Zur Art der eingesetzten Folgetherapien finden sich Modul 4 A des Dossiers keine Angaben.

Ebenfalls als Annäherung an beobachtendes Abwarten ist zu werten, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression (operationalisiert über den Endpunkt PFS) deutlich vor dem Zeitpunkt der Einleitung einer Folgetherapie lag (operationalisiert über den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“). So betrug der Zeitraum zwischen dem Erreichen des primären Endpunkts PFS und der Einleitung der ersten Folgetherapie ca. 3 Monate im Placeboarm (Daten bezogen auf die relevante ISD-Teilpopulation [12]). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entscheidung über die Weiterbehandlung von Patientinnen mit Folgetherapien nicht allein auf der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression mittels Bildgebung beruhte. In den Studienunterlagen finden sich jedoch keine Informationen darüber, inwiefern die Einleitung einer Folgetherapie an das Vorliegen von Krankheitssymptomatik geknüpft war.

Eignung der Population in der Studie PRIMA für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten

Gemäß der Festlegung des G-BA kommt das Beobachtende Abwarten als Therapie nach Maßgabe des Arztes nur für Patientinnen nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel infrage. Für Patientinnen mit einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab wurde Bevacizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 4).

In der Studie PRIMA wurden Patientinnen, die Bevacizumab als Erhaltungstherapie erhalten sollten, ausgeschlossen. Lediglich Patientinnen, die zwar Bevacizumab im Rahmen ihrer platinbasierten Erstlinientherapie erhalten hatten, aber wegen unerwünschter Ereignisse oder aus anderen Gründen nicht in der Lage waren, Bevacizumab als Erhaltungstherapie zu erhalten, konnten in die Studie eingeschlossen werden, solange die letzte Einnahme von Bevacizumab mindestens 28 Tage vor der Einwilligung zur Studienteilnahme war. Dies betraf in der Studie insgesamt jedoch lediglich 7 Patientinnen (6 im Niraparibarm und 1 im Placeboarm), sodass die in der Studie eingeschlossene Population insgesamt für einen Vergleich gegenüber Beobachtendem Abwarten geeignet ist.

Zusammenfassende Einschätzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird das Vorgehen in der Studie PRIMA als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet und die Studie zur Nutzenbewertung gegenüber Beobachtendem Abwarten herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Aspekte hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt. Es können daher basierend auf den vorliegenden Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Datenschnitte

Bei der Studie PRIMA handelt es sich um eine noch laufende Studie. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen 2 Datenschnitte vor:

- 17.05.2019: a priori geplanter, primärer Datenschnitt nach ca. 270 PFS-Ereignissen,
- 17.11.2019: gemäß Angabe des pU Sicherheitsupdate, durchgeführt auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA)

Der pU zieht im Dossier den Datenschnitt vom 17.11.2019 heran (FDA-Sicherheitsupdate) und legt entsprechend für alle von ihm berücksichtigten Endpunkte Ergebnisse für diesen Zeitpunkt vor. Dieser Datenschnitt liefere im Vergleich zum primären Datenschnitt die reiferen Daten und habe damit den für die Nutzenbewertung größten Informationsgehalt. Zwar legt der pU keine Quelle vor, aus der sich die Anforderung des FDA-Sicherheitsupdates ableiten lässt, allerdings ist die Argumentation des pU nachvollziehbar und wird für die Nutzenbewertung akzeptiert.

Die Studie läuft weiter bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens (geplant nach ca. 440 Todesfälle, voraussichtlich bis 2024). Weitere Zwischenauswertungen sind nicht geplant.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
PRIMA	
Mortalität Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod oder finaler Überlebenszeitanalyse
Morbidität EQ-5D VAS; EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) sowie EORTC-QLQ-OV28 (Symptomskalen), FOSI-8	▪ bis 24 Wochen nach Behandlungsende (unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie)
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen) sowie EORTC-QLQ-OV28 (Funktionsskalen)	▪ bis 24 Wochen nach Behandlungsende (unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie)
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen klinischen Studie oder Beginn eines neuen Chemotherapie Regimes ^b
<p>a. hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Abschnitt 2.3.2 zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</p> <p>b. Ausgewählte Nebenwirkungen (z. B. SUEs mit zumindest vermutetem Kausalzusammenhang mit der Intervention oder UEs von besonderem Interesse [z. B. myelodysplastisches Syndrom]), wurden über das Beobachtungs- und Studienende hinaus erhoben und an die zuständige Pharmakovigilanzabteilung gemeldet.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC-QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Module; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FOSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index-8; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zwar bis zu 24 Wochen über das Behandlungsende hinaus erhoben, jedoch auch nicht bis zum Studienende.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der relevanten ISD-Teilpopulation der eingeschlossenen Studie PRIMA.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten ISD-Teilpopulation^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo^b (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Niraparib N = 228	Placebo N = 124
PRIMA		
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (10)	60 (10)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	75,1 (16,8) ^c	76,4 (18,7) ^c
Region, n (%)		
Europa	124 (54,4)	62 (50,0)
Nordamerika	104 (45,6)	62 (50,0)
Abstammung, n (%)		
weiß	205 (89,9)	110 (88,7)
nicht weiß ^d	23 (10,1)	14 (11,3)
HRD-Status, n (%)		
HRD positiv	120 (52,6)	56 (45,2)
HRD negativ	77 (33,8)	45 (36,3)
HRD nicht bestimmt	31 (13,6)	23 (18,5)
ECOG-PS, n (%)		
0	154 (67,5)	83 (66,9)
1	74 (32,5)	41 (33,1)
BRCA-Status, n (%)		
BRCAmut	76 (33,3)	31 (25,0)
BRCAwt	143 (62,7)	86 (69,4)
BRCAand	9 (3,9)	7 (5,6)
Bestes Ansprechen während der ersten platinbasierten Therapie, n (%)		
komplettes Ansprechen	149 (65,4)	84 (67,7)
partielles Ansprechen	79 (34,6)	42 (32,3)
Zeit von der ersten Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate), MW (SD)	7,8 (1,7)	7,8 (1,8)
Histologischer Subtyp, n (%)		
serös	218 (95,6)	118 (95,2)
andere ^e	10 (4,4)	6 (4,8)
Resttumor		
R0 (makroskopisch Tumor-frei)	105 (46,1)	54 (43,5)
R1/R2 (Resttumor < 1 cm / ≥ 1 cm)	106 (46,5)	67 (54,0)
unbekannt ^f	17 (7,5)	3 (2,4)
FIGO-Stadium, n (%)		
III ^g	155 (68,0)	80 (64,5)
IV	73 (32,0)	44 (35,5)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten ISD-Teilpopulation^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Niraparib N = 228	Placebo N = 124
Primärtumorstelle, n (%)		
Ovarien	187 (82,0)	99 (79,8)
primäres Peritoneum	18 (7,9)	8 (6,5)
Eileiter	23 (10,1)	17 (13,7)
Art der Operation, n (%)		
Primäroperation	77 (33,8)	48 (38,7)
Intervalloperation	143 (62,7)	74 (59,7)
Keine Operation	8 (3,5)	2 (1,6)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h
Studienabbruch, n (%)	k. A. ⁱ	k. A. ⁱ
<p>a. Patientinnen mit zulassungskonformer Dosierung (siehe relevante Teilpopulation in Abschnitt 2.3.1). b. hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 2.3.1) c. Im Vergleich zur Gesamtpopulation sind die Patientinnen der relevanten Teilpopulation armübergreifend im Mittel um ca. 6,6 kg schwerer (siehe M4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1) d. eigene Berechnung: schwarz, asiatisch, indianisch / Ureinwohner Alaskas, Hawaiianer / Pazifik-Insulaner, andere, unbekannt e. eigene Berechnung: endometrioid, muzinös, andere f. eigene Berechnung, im Dossier des pU liegen für diese Kategorie keine Angaben vor. g. eigene Berechnung: Stadium IIIA, IIIB und IIIC, unspezifiziertes Stadium III h. In der Gesamtpopulation brachen 63 % bzw. 71 % der behandelten Patientinnen des Interventions- und des Kontrollarms die Behandlung ab. Hauptgrund dafür war in beiden Studienarmen die Progression der Erkrankung. i. In der Gesamtpopulation brachen 19 % bzw. 23 % der behandelten Patientinnen des Interventions- und des Kontrollarms die Studie ab.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAmut: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; BRCAnd: BRCA-Gene nicht bestimmt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz; ISD: individuelle Startdosis; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die beiden Behandlungsarme sind in der relevanten Teilpopulation hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Patientencharakteristika vergleichbar. Die Patientinnen sind im Mittel 60 Jahre alt, überwiegend weiß und stammten jeweils ca. zur Hälfte aus Europa oder aus Nordamerika. Zwei Drittel der Patientinnen hatte einen ECOG-PS von 0 und konnten damit ihren normalen Alltagseinschränkungen uneingeschränkt nachgehen. Die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen in beiden Studienarmen war HRD-positiv, ca. 1 Drittel war HRD-negativ und bei ca. 15 % der Patientinnen wurde der HRD-Status nicht bestimmt. Ungefähr 2 Drittel der Patientinnen hatte ein komplettes Ansprechen während der ersten platinbasierten Therapie, bei den übrigen Patientinnen war ein partielles Ansprechen festgestellt worden. Beim überwiegenden Teil (ca. 80 %) der Patientinnen stellten die Ovarien die

Primärtumorstelle dar. Nahezu alle Patientinnen hatten vor der Studie eine Operation erhalten, wobei eine Intervalloperation (ca. 62 %) häufiger als eine Primäroperation (ca. 36 %) durchgeführt wurde.

Mittlere / mediane Behandlungsdauer

Angaben zur mittleren / medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und zur mittleren / medianen Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte liegen für die relevante ISD-Teilpopulation nicht vor (siehe Tabelle 10). Der pU erwähnt lediglich in Modul 4 A, dass er aufgrund von „unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen Niraparib und Placebo“ für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vorlegt. Im European Public Assessment Report (EPAR) finden sich diesbezüglich ausschließlich Angaben zur medianen Behandlungsdauer für die Gesamtpopulation zum früheren Datenschnitt (11,1 Monate bzw. 8,3 Monate, Datenschnitt: 17.05.2019 [9]).

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf der relevanten ISD-Teilpopulation^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo^b

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Niraparib N = 228	Placebo N = 124
PRIMA		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Patientinnen mit zulassungskonformer Dosierung (siehe relevante Teilpopulation in Abschnitt 2.3.1). b. hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, jedoch mit Einschränkungen (siehe Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 2.3.1) k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Ovarian Module (EORTC QLQ-OV28)
- Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS)
- Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index-8 (FOSI-8)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OV28
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Da die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.4.2), wird auf eine Bewertung des endpunktübergreifenden sowie endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie PRIMA verzichtet.

2.4.2 Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die Nutzenbewertung

Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt nicht für die Nutzenbewertung verwertbar sind. Dies wird nachfolgend ausgeführt.

Keine vollständigen Daten zu patientenberichteten Endpunkten

Im Dossier des pU sind die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (Patient-reported Outcomes [PROs]) unvollständig berichtet. Dies betrifft primär den Fragebogen EORTC QLQ-C30.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten [15,16]. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion,

Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) sowie 8 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö). Darüber hinaus enthält der Fragebogen 1 Item zu finanziellen Schwierigkeiten. Der Fragebogen ist – mit Ausnahme des Items finanzielle Schwierigkeiten – für die Nutzenbewertung relevant.

In der Studie PRIMA wurde der Fragebogen eingesetzt und sollte gemäß statistischem Analyseplan auch vollständig – also inklusive aller Skalen – ausgewertet werden. In Modul 4 A des Dossiers legt der pU jedoch ausschließlich Ergebnisse zur Skala globaler Gesundheitsstatus (vom pU „allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ benannt) vor. Ergebnisse zu den weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Skalen (5 Funktions- sowie 8 Symptomskalen) fehlen. Eine Begründung für diese selektive Berichterstattung findet sich im Dossier nicht. Auch die vom pU vorgelegten Zusatzanalysen (Anhang 4-G des Dossiers) können nicht herangezogen werden, um die Ergebnisse zu den fehlenden Skalen zu bewerten. Dies ist darin begründet, dass in den entsprechenden Kapiteln die Ergebnisse ohne Beschriftungen vorgelegt wurden, sodass sich der jeweiligen Tabelle nicht entnehmen lässt, um welchen Endpunkt es sich jeweils handelt (betrifft die Kapitel 3 bis 9 des Anhangs 4-G [S. 88 bis 1134], siehe exemplarisch Abbildung 1 in Anhang A).

Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung des Kernmoduls EORTC QLQ-C30 sind auch die Ergebnisse des ovarialkarzinomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OV28 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Es handelt sich bei dem OV28 um eine Zusatzmodul, welches immer gemeinsam mit dem Kernmodul EORTC QLQ-C30 einzusetzen und zu interpretieren ist [15]. Zwar gibt es auch EORTC-Module, die ohne das Kernmodul einsetzbar sind (siehe [17]), allerdings gehört das ovarialkarzinomspezifische Modul nicht dazu. Der pU legt zwar Ergebnisse zu allen in der Studie PRIMA erhobenen Skalen des OV28 vor (auch für die relevante ISD-Teilpopulation), allerdings werden diese Ergebnisse gemäß Scoring-Manual im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht ohne Kenntnis der Ergebnisse des Kernmoduls EORTC QLQ-C30 herangezogen.

Somit fehlen für die Dossierbewertung umfangreiche Informationen zu PROs und es liegen damit keinerlei Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, obwohl diese Daten erhoben wurden.

Adäquate Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte erforderlich

Bei der Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten, die wie die PROs in der Studie PRIMA mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert wurden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten [18]. Diese Relevanzbewertung kann auf Basis von Responderanalysen (z. B. mittels Hazard Ratio [HR]) oder Analysen kontinuierlicher Daten (mittels Mittelwertdifferenzen) vorgenommen werden, wobei bevorzugt Responderanalysen herangezogen werden:

- Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18,19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite, zum EORTC siehe auch A20-97 [20]).
- Ferner können Gruppenvergleiche auch auf Basis von kontinuierlichen Daten erfolgen. Angemessen ist dabei eine Analyse der mittleren Veränderung seit Studienbeginn über den gesamten Studienverlauf.

Bei den Auswertungen des pUs im Dossier ergeben sich zusätzlich zur beschriebenen Unvollständigkeit folgende Kritikpunkte: Der pU legt Responderanalysen (mittels HR) lediglich über den Behandlungszeitraum vor. Es ist dabei nicht verständlich, warum vorliegende Erhebungen nach Behandlungsende nicht bei der Auswertung berücksichtigt werden. Für die Auswertung der kontinuierlichen Daten ordnet der pU Werte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Randomisierung erhoben wurden, einem konstruierten Zeitpunkt zu (Behandlungsende [EoT], Follow-up Woche 4, 8, 12, 24 nach EoT). Dieses Vorgehen kann insbesondere bei progredienten Verläufen mit unterschiedlichen individuellen Beobachtungszeiten – wie in der Studie PRIMA – zu einer starken Verzerrung führen. Daher sollten die erhobenen Werte den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung zugeordnet werden.

Keine vollständigen Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

Auch die Angaben des pU zu den unerwünschten Ereignissen sind nicht vollständig. Gemäß Dossievorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten [21]. Eine vollständige Darstellung dieser häufigen UEs (getrennt nach UEs ohne weitere Differenzierung, SUEs, UEs differenziert nach Schweregrad) ist für die Bewertung der Nebenwirkungsprofils sowie die Auswahl spezifischer UEs unverzichtbar [18].

In Modul 4 A seines Dossiers stellt der pU jedoch lediglich eine Teilmenge dieser UEs dar. Zwar verweist er auf die in der Dossievorlage angegebenen Mindesthäufigkeiten. Aus diesen häufigen UEs, stellt der pU in Modul 4 A jedoch ausschließlich diejenigen SOC's und PT's dar, für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (Hazard Ratio [HR] oder relatives Risiko [RR]) sowie die UEs, die bei mindestens 10 Patientinnen unter Niraparib, jedoch nicht unter Placebo aufgetreten sind und für die kein HR oder RR berechnet werden konnte. Für weitere, gemäß Dossievorlage geforderte UEs verweist der pU auf den Anhang 4-G. Dort finden sich jedoch ausschließlich Kaplan-Meier-Kurven ohne Angabe zu absoluten Häufigkeiten oder Behandlungseffekten. Somit sind die Angaben zu den häufigen UEs im Dossier des pU unvollständig. Eine Darstellung der häufigen UEs (unabhängig vom

Behandlungseffekt) sowie eine Auswahl spezifischer UEs basierend auf den in der Studie PRIMA aufgetretenen UEs ist damit für die Nutzenbewertung nicht möglich.

Weitere Kritikpunkte

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, fehlen im Dossier des pU auch Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu den in der Studie eingesetzten Folgetherapien. Neben den unvollständig dargestellten Ergebnissen erschwert dies die Interpretation der Studiendaten zusätzlich.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

Insgesamt werden die vorab beschriebenen Mängel im Dossier als gravierend eingeschätzt. Insbesondere aufgrund der fehlenden bzw. nicht verwertbaren Ergebnisse zu den EORTC QLQ-Fragebogen sowie der unvollständigen Darstellung der UE-Ergebnisse, sind die vorgelegten Daten inhaltlich unvollständig.

Dabei beschreibt der pU selbst, dass die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität in der vorliegenden Therapiesituation ein wichtiges Therapieziel darstelle. Zudem zeigt sich für den vorliegenden Datenschnitt der Studie PRIMA für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, während sich beispielsweise bei den Gesamtraten der schweren UEs (CTCAE ≥ 3) und der schwerwiegenden UEs jeweils ein Effekt zum Nachteil von Niraparib zeigt [6,12]. Des Weiteren lässt sich aus dem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ableiten, dass die fehlenden Ergebnisse zu den PROs potenziell einen Nachteil der Intervention zeigen [9]: So weist die EMA bezogen auf die PRO-Ergebnisse in der Gesamtpopulation darauf hin, dass vor allem gastrointestinale Symptome (z. B. Verstopfung, Appetitverlust) in der Studie PRIMA häufiger im Niraparibarm als im Placeboarm auftraten. Dieses Ergebnis ist unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse zu UEs und des für Niraparib typischen Nebenwirkungsprofils auch zu erwarten (z. B. litten 56,1 % der Patientinnen im Niraparibarm unter Übelkeit wohingegen im Placeboarm lediglich 23,4 % der Patientinnen betroffen waren [Daten bezogen auf die ISD-Teilpopulation]).

Insgesamt ist daher aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wird ebenfalls verzichtet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Ovarialkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, liegen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 11 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 11: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (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.	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) ▪ Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie PRIMA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitet. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankungen des Karzinoms der Ovarien, der Tuben und des primären Peritonealkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation. Demnach ist Niraparib als Monotherapie indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben [8].

Der pU subsumiert im Dossier alle 3 Entitäten (Karzinom der Ovarien, der Tuben und primäres Peritonealkarzinom) unter dem Begriff Ovarialkarzinom.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass das Ziel einer Erhaltungstherapie die Tumorkontrolle ist und diese möglichst lange aufrecht zu erhalten sei.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet den Umfang der Zielpopulation in mehreren Schritten her, die in Tabelle 12 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 12: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Prognostizierte Inzidenz des Ovarialkarzinoms ^a für das Jahr 2020	-	7000
2	Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom	80–95	5600–6650
3	Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom	71,8–76	4021–5054
4	Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale high-grade Ovarialkarzinom, davon	80–88,8	3217–4488
5	Patientinnen, die mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie behandelt werden	98,9	3182–4439
6	Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	68,4	2176–3036
7	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	92,41	2011–2806

a. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Karzinom der Tuben und das primäre Peritonealkarzinom.
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1) prognostizierte Inzidenz des Ovarialkarzinoms

Der pU entnimmt Fallzahlen zur Inzidenz dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015 / 2016“ des RKI [22]. Dort wird für das Jahr 2020 eine Inzidenz des Ovarialkarzinoms von 7000 Fällen prognostiziert. Berücksichtigt ist der Diagnosecode C56 „Bösartige Neubildung des Ovars“ der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10].

Der pU erläutert, dass das Karzinom der Tuben und das primäre Peritonealkarzinom in der Regel ebenfalls unter dem ICD-10-Code C56 codiert werden. Daher schätzt er keine zusätzlichen Fallzahlen für diese Karzinome.

Schritt 2) Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom

Aus 5 Quellen entnimmt der pU Anteile zu Ovarialkarzinomen mit epitheliale Ursprung [14,23-26] und bildet daraus eine Spanne von 80 % bis 95 %.

Durch Übertragung dieser Spanne auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 1) ergibt sich eine Anzahl von 5600 bis 6650 neu erkrankter Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom.

Schritt 3) Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom

Auf Basis von Angaben des oben genannten Berichts des RKI [22] ermittelt der pU, dass es sich bei 76 % der neu diagnostizierten Ovarialkarzinome, um Erkrankungen in einem fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadien III oder IV) handelt.

Einen weiteren Anteilswert für ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom entnimmt der pU der Publikation von Harter et al. 2020 [27]. Auf Basis der Daten der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) zur Evaluation der Versorgungsstruktur und Qualität der Therapie beim Ovarialkarzinom führte die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) eine Untersuchung zur Erstlinientherapie durch. Der Anteil der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium (FIGO III oder IV) bei einer Erstdiagnose im Zeitraum von 2004 bis 2016 entspricht 71,8 % aller erfassten Patientinnen mit Primärdiagnose im QS-OVAR in diesem Zeitraum.

Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 2) resultiert aus dieser Spanne eine Anzahl von 4021 bis 5054 neu erkrankter Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom.

Schritt 4) Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem high-grade Ovarialkarzinom

Für den Anteil der high-grade Karzinome zieht der pU 2 Publikationen heran: Aus der Clinical Practice Guideline der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2013 [14] entnimmt er einen Anteil von 80 %. Aus oben genannten Publikation von Harter et al. 2020 [27] bestimmt der pU einen weiteren Anteil von 88,8 % für das Jahr 2016.

Anhand dieser Anteilwerte ermittelt der pU bezogen auf Schritt 3) eine Anzahl von 3217 bis 4488 neu erkrankten Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem high-grade Ovarialkarzinom.

Schritt 5) Patientinnen, die mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie behandelt werden

Der pU bestimmt einen Anteil von insgesamt 98,9 % der Patientinnen mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie erneut auf Basis der Publikation von Harter et al. 2020 [27], sodass sich für diesen Schritt 3182 bis 4439 Patientinnen berechnen.

Schritt 6) Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben

Der pU operationalisiert die Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die auf eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie ansprechen (komplett oder partiell), über die Patientinnen mit einem platinsensitiven Ovarialkarzinom.

Für deren Anteilsbestimmung verwendet er die Angaben einer explorativen Analyse aus dem Jahr 2012, in der 3 prospektive, randomisierte Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms hinsichtlich der Auswirkungen der Zweit- bis Sechstlinientherapie auf das Überleben von Patientinnen mit Rezidiv retrospektiv ausgewertet wurden (Einschluss der Patientinnen zwischen 1995 und 2002) [28]. In die Analyse aufgenommen wurden 1620 Patientinnen, von denen Informationen über die Folgebehandlungen nach dem 1. Rezidiv vorlagen. Der pU entnimmt der Publikation in Bezug auf die Platinsensitivität des Ovarialkarzinoms einen Anteilswert von 68,4 %.

Es resultieren 2176 bis 3036 Patientinnen in diesem Herleitungsschritt.

Schritt 7) Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Abschließend setzt der pU einen Anteil von 92,41 % weiblichen GKV-Versicherten basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [29] und des Statistischen Bundesamtes [30] an. Es resultieren 2011 bis 2806 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Herleitung des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Punkte sind kritisch zu sehen:

Zu Schritt 1) Der pU verwendet als Ausgangsbasis seiner Berechnungen ausschließlich die Fallzahlen zum Ovarialkarzinom, die über den ICD-Code C56 gewonnen werden. Die Autoren der vom pU in Schritt 2) herangezogenen Publikation von Buttmann-Schweiger et al. 2019 [26] mit einem Überblick zur Epidemiologie des Ovarialkarzinoms (ICD-Code C56) in Deutschland 2013 / 2014 des Robert Koch-Instituts weisen auf jährlich zusätzlich etwa 450 Fälle bösartiger Tumoren der Tuben und 300 Fälle bösartiger Tumoren des Peritoneums hin. Diese Karzinome berücksichtigt der pU bei seiner Herleitung nicht.

Zu Schritt 2 und 4) Aus diesen Herleitungsschritten resultieren mehrere Unschärfen zur Abgrenzung der Anteilswerte, die nachfolgend beispielhaft aufgeführt sind:

In der zur Ermittlung der Untergrenze in Schritt 2) herangezogene Übersicht zur Bestimmung des epithelialen Ovarialkarzinoms ist eine weitere Gruppe zur Histologie aufgeführt, die der pU nicht berücksichtigt [25]. Es ist nicht ersichtlich, ob diese Gruppe mit der Bezeichnung „andere Morphologien“ mit einem Anteilswert in Höhe von 18 % weitere epitheliale Formen enthält und (teilweise) dem relevanten Anteilswert (80 %) zugerechnet werden könnte.

Des Weiteren ist der Anteilswert in Schritt 4) zur Graduierung high-grade (80 %) nicht der herangezogenen Publikation zu entnehmen [14]. Der Anteilswert der Obergrenze (88,8 %) in diesem Schritt enthält zudem nicht die klarzelligen Ovarialkarzinome (2,2 %) [27], die ebenfalls der Graduierung high-grade zugeordnet werden [3].

Zudem bleibt generell unklar, inwieweit ein weiterer Abzug von Patientinnen mit nicht invasiven Borderline-Tumoren erfolgen sollte.

Zu Schritt 5) Der pU berücksichtigt bei der Anteilsgewinnung sämtliche Patientinnen mit einer platinbasierten Chemotherapie. Darin sind auch diejenigen erfasst, die zusätzlich Bevacizumab und dies nachfolgend als Erhaltungstherapie bekommen (67,3 % der Patientinnen aus dem Jahr 2016). An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass Bevacizumab zum damaligen Zeitpunkt nur als Monotherapie in der Erhaltungstherapie zugelassen war. Da Niraparib ebenfalls als Monotherapie für die Erhaltungstherapie zugelassen ist, bleibt unklar, inwieweit sich hier eine Verschiebung zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels ergibt. Der pU schätzt, indem er neben den Patientinnen ohne Erhaltungstherapie zusätzlich diejenigen mit Bevacizumab in

einer Erhaltungstherapie berücksichtigt, einen höchstmöglichen Anteilswert der infrage kommenden Patientinnen für diesen Herleitungsschritt.

Zu Schritt 6) Laut Fachinformation von Niraparib erfolgte die Randomisierung in der Zulassungsstudie innerhalb von 12 Wochen nach dem 1. Tag des letzten platinbasierten Chemotherapiezyklus [8]. Daher ist davon auszugehen, dass das Ansprechen (komplett oder partiell) nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie, als Kriterium für die Gabe von Niraparib entsprechend der Fachinformation, innerhalb von 12 Wochen nach Abschluss der Therapie ermittelt wird.

Aus diesem Grund kann an dieser Stelle das Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinienchemotherapie nicht mit Platinsensitivität gleichgesetzt werden, denn per definitionem wird ein Ovarialkarzinom als platinsensitiv (inklusive partiell platinsensitiv) bezeichnet, wenn es auf eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie anspricht und frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie ein Rezidiv zeigt [3].

Die Platinsensitivität, die der pU für die Anteilsbestimmung des Ansprechens heranzieht, wurde in der entsprechenden retrospektiven Analyse über einen längeren Zeitraum als von 12 Wochen nach dem 1. Tag des letzten Chemotherapiezyklus beurteilt.

Demzufolge schließt die Herleitung des pU diejenigen für die Zielpopulation infrage kommenden Patientinnen aus, die nach der platinbasierten Chemotherapie zunächst ein Ansprechen zeigen, jedoch innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten ein Progress erleiden. Insgesamt ist somit von einer Unterschätzung in diesem Herleitungsschritt auszugehen.

Zu Schritt 7) Unter Berücksichtigung der vom pU aufgeführten Quellen ergibt sich ein leicht abweichender Anteil für die weiblichen GKV-Versicherten.

Zusammenfassende Bewertung

Insgesamt ist von einer Unterschätzung bei der Anzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen. Dies resultiert im Wesentlichen durch die nicht angemessene Operationalisierung des Ansprechens nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie über eine Platinsensitivität. Zudem bleiben Fallzahlen von Patientinnen mit einem Karzinom der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom unberücksichtigt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU entnimmt die Fallzahlen zur Inzidenz des Ovarialkarzinoms (ICD C56) der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI für die letzten 10 verfügbaren Jahre 2006 bis 2016 [31]. Anschließend extrapoliert er mittels linearer Regression eine geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2025. Es resultiert eine leichte Abnahme der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation pro Jahr.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 13 in Verbindung mit Tabelle 14.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie 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)

Der pU stellt die Kosten für Bevacizumab dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Fachinformation von Niraparib empfiehlt die Behandlung „bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von Toxizitäten fortzuführen“ [8]. Der pU nimmt eine kontinuierliche Behandlung an. Dies ist nachvollziehbar. Ist in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapie-dauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Die Fachinformation von Bevacizumab empfiehlt die Behandlung „über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie 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,“ [32] anzuwenden. Bevacizumab wird einmal alle 3 Wochen verabreicht [32].

Der maximale Behandlungszeitraum dieser Therapieabfolge, bestehend aus einer platinbasierten Kombinationstherapie und anschließender Monotherapie mit Bevacizumab, beträgt insgesamt 15 Monaten oder 22 Zyklen [32,33].

Der pU legt für Bevacizumab eine Behandlungsdauer mit 21 Zyklen zugrunde (17 Zyklen im 1. Jahr und 4 Zyklen im 2. Jahr). Damit erfasst er den Behandlungszeitraum von Bevacizumab sowohl in einer platinbasierten Kombinationstherapie als auch in der sich anschließenden Monotherapie. Dies entspricht der Therapieabfolge der Zulassungsstudie GOG-0218 von Bevacizumab [33]. Dort wurde dieser Wirkstoff ab dem 2. Zyklus der platinbasierten Kombinationstherapie verabreicht und die Gabe nach insgesamt 22 Zyklen beendet.

Sofern ausschließlich die Behandlung von Bevacizumab in einer Monotherapie (nach einer platinbasierten Kombinationstherapie) zugrunde gelegt wird, verkürzt sich die Behandlungsdauer entsprechend.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Niraparib entspricht der Fachinformation [8].

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [32]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Frauen gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [34] zugrunde. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Bevacizumab sind korrekt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Niraparib und Bevacizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2020 wieder. Der pU berücksichtigt den aktuellen Mehrwertsteuersatz von 16 % [35].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Niraparib Kosten für die Untersuchung des großen Blutbilds und für sowohl Niraparib als auch Bevacizumab Kosten für einen Schwangerschaftstest an. Die geringfügigen Kosten für den Schwangerschaftstest stellen keinen regelhaften Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Die Angaben sind ansonsten nachvollziehbar.

Für Bevacizumab stellt der pU zusätzlich die Kosten für die Verabreichung der Infusion und für die Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe dar. Diese sind für das 1. Jahr nachvollziehbar und für das 2. Jahr überschätzt, da die Leistungen und die Herstellung zu häufig angesetzt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Niraparib Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 65 519,30 für das 1. Behandlungsjahr und 65 504,84 € bis 65 507,04 € für die Folgejahre. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU ermittelt für Bevacizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 68 569,27 € für das 1. Behandlungsjahr und 17 292,33 € für das 2. Jahr. Sie beinhalten die Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten des pU umfassen einen Behandlungszeitraum von Bevacizumab in einer platinbasierten Kombinationstherapie und in der sich anschließenden Monotherapie mit insgesamt 21 Zyklen. Auf dieser Basis sind die

Jahrestherapiekosten im 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Im 2. Behandlungsjahr sind die Arzneimittelkosten plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe sind überschätzt, da die Leistungen und die Herstellung in der Berechnung des pU zu häufig angesetzt werden.

Sofern ausschließlich die Behandlung von Bevacizumab in einer Monotherapie (nach einer platinbasierten Kombinationstherapie) zugrunde gelegt wird, reduzieren sich die Jahrestherapiekosten entsprechend.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Zahlenangaben zu einem Versorgungsanteil. Er weist unter anderem auf Therapiealternativen, Kontraindikationen und Patientenpräferenzen hin.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Niraparib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Niraparib 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 platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (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.	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none">▪ Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)▪ Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Niraparib	erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	2011 bis 2806	Bei der Anzahl der Patientinnen ist von einer Unterschätzung auszugehen. Dies resultiert im Wesentlichen durch die nicht angemessene Operationalisierung des Ansprechens nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie über eine Platinsensitivität. Zudem bleiben Fallzahlen von Patientinnen mit einem Karzinom der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom unberücksichtigt.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €, ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Niraparib	erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV)	65 502,64	1. Jahr 16,70 Folgejahre 2,20 bis 4,40	-	1. Jahr 65 519,30 Folgejahre 65 504,84 bis 65 507,04	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)	high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	1. Jahr 67 052,76 2. Jahr 15 777,12	1. Jahr 309,51 2. Jahr 308,21	1. Jahr 1207,00 2. Jahr 1207,00	1. Jahr 68 569,27 2. Jahr 17 292,33	Die Jahrestherapiekosten umfassen einen Behandlungszeitraum von Bevacizumab in einer platinbasierten Kombinationstherapie und in der sich anschließenden Erhaltungstherapie mit insgesamt 21 Zyklen. ^c Auf dieser Basis sind die Jahrestherapiekosten im 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Im 2. Behandlungsjahr sind die Arzneimittelkosten plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe sind überschätzt, da die Leistungen / Herstellung zu häufig angesetzt werden.
Beobachtendes Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)		patientenindividuell unterschiedlich				Nicht bezifferbar

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 % [35]. c. Sofern ausschließlich die Behandlung von Bevacizumab in einer Erhaltungstherapie (nach einer platinbasierten Kombinationstherapie) zugrunde gelegt wird, reduzieren sich die Jahrestherapiekosten entsprechend.</p> <p>FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2)

Dosierung

Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms

Die empfohlene Anfangsdosis von Zejula ist 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 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.

<i>Höhe der Anfangsdosis 200</i>	<i>200 mg</i>	<i>mg 300 mg</i>
<i>Erste Dosisreduktion</i>	<i>100 mg/Tag</i>	<i>200 mg/Tag (zwei 100-mg-Kapseln)</i>
<i>Zweite Dosisreduktion</i>	<i>Absetzen des Arzneimittels.</i>	<i>100 mg/Tag* (eine 100-mg-Kapsel)</i>

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

<i>Nicht-hämatologische behandlungs-assozierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE*, wenn eine Prophylaxe als nicht durchführbar angesehen wird oder die Nebenwirkung unter einer Behandlung bestehen bleibt.</i>	<i>Erstmaliges Auftreten:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.</i> ▪ <i>Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1.</i>
	<i>Zweites Auftreten:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.</i> ▪ <i>Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis oder Absetzen von Zejula gemäß Tabelle 1.</i>
<i>Behandlungsassozierte 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.</i>	<i>Abbrechen der Therapie.</i>

**CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events*

<i>Tabelle 3: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen</i>	
<i>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.</i>	
<i>Hämatologische Nebenwirkungen, die eine Transfusion oder die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich machen</i>	<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 Antikoaganzien 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.
<i>Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$</i>	<i>Erstmaliges Auftreten:</i> <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.
	<i>Zweites Auftreten:</i> <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.
<i>Neutrophilenzahl $< 1.000/\mu\text{l}$ oder Hämoglobinkonzentration $< 8 \text{ g/dl}$</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf $\geq 1.500/\mu\text{l}$ oder der Hämoglobinkonzentration auf $\geq 9 \text{ g/dl}$. ▪ 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.
<i>Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)</i>	<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)

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

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4)

Hämatologische Nebenwirkungen

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

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

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

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

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

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

Die Dauer der Behandlung mit Zejula bei Patientinnen, die in der Folge ein MDS oder eine AML entwickelten, variierte zwischen 0,5 Monaten und mehr als 4,9 Jahren. Die Fälle waren typisch für ein(e) sekundäre(s) MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie. Alle Patientinnen hatten mehrere Platin-haltige 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)

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Niraparib

Niraparib als Substrat von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)

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

Niraparib als Substrat von Efflux-Transportern (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 und MATE1/2)
Niraparib ist ein Substrat des P-Glycoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP). Wegen seiner hohen Permeabilität und Bioverfügbarkeit ist das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die die Transportproteine hemmen, jedoch unwahrscheinlich. Daher ist keine Dosisanpassung von Zejula erforderlich, wenn es in Kombination mit Arzneimitteln gegeben wird, für die eine Hemmung von P-gp (z. B. Amiodaron, Verapamil) oder BCRP (z. B. Osimertinib, Velpatasvir und Eltrombopag) bekannt ist.

Niraparib ist kein Substrat der Gallensalzexportpumpe (BSEP) oder des Multidrug-Resistance-Associated-Proteins 2 (MRP2). Der wesentliche primäre Metabolit M1 ist kein Substrat von Pgp, 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 CYPEnzyms, insbesondere gilt das für CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5.

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

Hemmung von UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGTs)

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

Induktion von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)

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

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

Niraparib ist kein Inhibitor von BSEP oder MRP2. Niraparib führt in vitro zu einer sehr schwachen Hemmung von P-gp-bzw. BCRP, mit einer 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)

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7)

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

Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9)

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL1_S3_Ovarialkarzinom_2020-04.pdf.
4. Tesaro. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy [online]. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000952-11>.
5. Tesaro. A Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy [online]. 2020 [Zugriff: 11.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655016>.
6. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019; 381(25): 2391-2402. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>.
7. GlaxoSmithKline. GSK completes acquisition of TESARO, an oncology focused biopharmaceutical company [online]. 2019 [Zugriff: 14.12.2020]. URL: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-completes-acquisition-of-tesaro-an-oncology-focused-biopharmaceutical-company/>.
8. GlaxoSmithKline. Zejula 100 mg Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency. Zejula; assessment report; international non-proprietary name: niraparib; Procedure No. EMEA/H/C/004249/II/0019 [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Tesaro. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 05.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274>.

11. Berek JS, Matulonis UA, Peen U et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1784-1792. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy181>.
12. GlaxoSmithKline. Niraparib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/620/>].
13. Rustin GJ, Van der Burg ME, Griffin CL et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1155-1163. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61268-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61268-8).
14. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi24-32. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt333>.
15. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [online]. 2001 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>.
17. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. List of standalone EORTC-Questionnaires [online]. [Zugriff: 06.01.2021]. URL: https://qol.eortc.org/questionnaires/?search_category=Standalone.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (Hepatozelluläres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-97.html>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2019 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4890/2019-02-21_VerfO_Aenderung-Anlage-I-II_Kapitel-5_Anlage-II-7.pdf.

22. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
23. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68(4): 284-296. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21456>.
24. Desai A, Xu J, Aysola K et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. World J Transl Med 2014; 3(1): 1-8. <https://dx.doi.org/10.5528/wjtm.v3.i1.1>.
25. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Eierstockkrebs [online]. 2019 [Zugriff: 05.10.2020]. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs.html>.
26. Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. Onkologie 2019; 25(2): 92-98.
27. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Der Frauenarzt 2020; 61: 182-188.
28. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol 2012; 23(10): 2605-2612. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds203>.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 19.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
30. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 2020 [Zugriff: 18.10.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
31. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
32. MSD. Fachinfo Aybintio [online]. 2020 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023118>.
33. European Medicines Agency. Assessment Report Avastin (EMA/CHMP/788079/2011) [online]. 2011 [Zugriff: 19.10.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>.

34. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL:

https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

35. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Exemplarische Darstellung einer unbeschrifteten Tabelle aus dem Dossier des pU

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A Anhang 4-G		Stand: 23.11.2020			
Visit	Actual/ Change	Statistic	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)	Overall (N=733)
End of Treatment	Actual (All Subjects)	n	214	359	573
		Mean (StdDev)	23.0 (4.83)	23.4 (4.70)	23.2 (4.77)
		Median	24.0	24.0	24.0
		Q1, Q3	20.0, 26.0	21.0, 27.0	21.0, 27.0
		Min, Max	4, 31	4, 32	4, 32
	Actual (Subjects with Change at Visit)	n	209	146	355
		Last On-treatment Visit Prior to Progression			
		Mean (StdDev)	25.2 (4.35)	25.5 (3.66)	25.3 (4.08)
		Median	26.0	26.0	26.0
		Q1, Q3	23.0, 28.0	24.0, 28.0	23.0, 28.0
End of Treatment	Mean (StdDev)	23.1 (4.85)	23.5 (4.73)	23.2 (4.80)	
	Median	24.0	24.0	24.0	
	Q1, Q3	20.0, 26.0	21.0, 27.0	21.0, 27.0	
	Min, Max	4, 31	4, 32	4, 32	

Niraparib (Zejula)

89 von 1926

Abbildung 1: unbeschriftete Tabelle aus dem Modul 4 A, Anhang 4-G

Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Emons, Günter	nein						

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?