

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Niraparib (Zejula)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien PR-30-5011-C (NOVA), NORA, SOLO2 und Studie 19	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus Placebo*	20
Tabelle 1-10: Ergebnisse der Analysen zum Gesamtüberleben von Niraparib versus Olaparib	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PRES	Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
UGT	UDP-Glucuronosyl-Transferase
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Niraparib
Handelsname:	Zejula
ATC-Code:	L01XX54
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41651
Pharmazentralnummer (PZN)	56 St.: 13722479 84 St.: 13722485
ICD-10-GM-Code	C48 C56 C57
Alpha-ID	I20720, I20717, I20723, I20722

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zejula wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.	27.10.2020

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib <li style="text-align: center;">oder • beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p>		

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

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

In der klinischen Praxis ist der Einsatz von PARP-Inhibitoren im Rahmen einer Erhaltungstherapie ab dem ersten Rezidiv und nach Ansprechen auf eine vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen. Dies schlägt sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ aus dem Jahr 2020 nieder, welche die Gabe eines PARP-Inhibitors als Erhaltungstherapie empfiehlt. Es ist hervorzuheben, dass diese Empfehlung in der klinischen Praxis bereits weitreichend umgesetzt wird und es nur noch eine geringe Anzahl an Patientinnen gibt, bei denen lediglich das beobachtende Abwarten erfolgt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Demzufolge wählt GSK analog zur vorherigen Nutzenbewertung (Verfahrensbeginn Oktober 2019) im vorliegenden Dossier **Olaparib** als ZVT zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Niraparib im relevanten Anwendungsgebiet. Ergänzend werden die Ergebnisse von Niraparib zu „beobachtendem Abwarten“ basierend auf den Studien NOVA und NORA, die Niraparib im Vergleich zu Placebo untersuchen, dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

In der **Gesamtbetrachtung** der vorgelegten Evidenz lässt sich festhalten, dass sich der Evidenzkörper gegenüber dem letzten Niraparib-Nutzendossier verbessert hat.

Im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (Placebo) bestätigt der spätere Datenschnitt der Studie NOVA die früher gezeigten Vorteile von Niraparib hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt progressionsfreies Überleben, der Aufrechterhaltung der Lebensqualität unter aktiver Therapie und dem kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Zusätzlich stärkt die neue Studie NORA, deren Resultate konsistent sind mit sämtlichen Ergebnissen der früheren Datenschnitte der NOVA-Studie, den Evidenzkörper für Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet.

Im Vergleich zu der gewählten ZVT Olaparib bestätigt die Verwendung des späten Datenschnitts der Studie NOVA die früher gezeigte Vergleichbarkeit von Niraparib und Olaparib hinsichtlich dem patientenrelevanten Endpunkt PFS. Die Lebensqualitätsdaten konnten aufgrund von nur bedingt gleichen Erhebungsinstrumenten und unterschiedlichen Nachbeobachtungsstrategien in den Studien NOVA und SOLO2 bzw. Studie 19 nicht im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher analysiert werden. Der Vergleich der gepoolten Analyse der frühen Datenschnitte der NOVA- und NORA-Studie versus der analogen, frühen Datenschnitte der Studie 19 und SOLO2 zeigen im Hinblick auf OS sehr schön die vergleichbare Effektivität der beiden Substanzen. Leider sind die Ergebnisse des späten OS Datenschnitts der NOVA-Studie aufgrund von massiven Confounding mit sehr viel Unsicherheit verbunden und deshalb wissenschaftlich nicht belastbar – die sehr breiten Konfidenzintervalle und deshalb nicht signifikanten Ergebnisse sprechen hier für sich.

Unter Abwägung aller dargelegten Fakten zur Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit ist es basierend auf vorliegenden Daten nicht möglich, einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Niraparib versus Olaparib wissenschaftlich fundiert abzuleiten.

Zusammenfassend kann basierend auf der vorliegenden Evidenz zu den betrachteten Endpunkten weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der ZVT Olaparib abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Niraparib mit Olaparib

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie „Olaparib“ zusammen.

Tabelle 1-7: Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien PR-30-5011-C (NOVA), NORA, SOLO2 und Studie 19

PR-30-5011-C (NOVA), NORA, SOLO2 und Studie 19		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
Hauptanalyse I: NOVA + NORA (gepoolt, frühe Datenschnitte) vs. SOLO2 und Studie 19 (gepoolt, frühe Datenschnitte)	HR= 1.07 (0.797; 1.426)	0.6662
Hauptanalyse II: NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) - nur gBRCAmut Patientinnen	HR=1.14 (0.401; 3.223)	0.8084
Sensitivitätsanalyse I: NOVA + NORA (gepoolt, später NOVA-Datenschnitt) vs. SOLO2 + Studie 19 (gepoolt, späte Datenschnitte), keine Adjustierungen	HR=1.29 (0.951; 1.757)	0.1018
Sensitivitätsanalyse II: NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt)	HR=0.91 (0.479; 1.738)	0.7806
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
NOVA+NORA (ITT) vs SOLO2+Studie 19 (ITT)	HR=1.15 [0.726 – 1.835]	0.54
NOVA (gBRCAmut) vs SOLO2 (ITT)	HR=1.08 (0.626; 1.862)	0.7818
Unerwünschte Ereignisse (SAF-Population)		
<i>Alle Studien (NOVA+NORA vs. SOLO2 + Studie19)</i>		
Unerwünschte Ereignisse	RR = 1 [0.995, 1.014] OR = 8.73 [4.816, 15.826] HR	0.3865 <0.0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PR-30-5011-C (NOVA), NORA, SOLO2 und Studie 19		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	RR = 1.51 [1.284, 1.778] OR = 2.54 [1.097, 5.873] HR	<0.0001 0.0295
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0.86 [0.602, 1.228] OR = 0.87 [0.492, 1.538] HR	0.4071 0.6308
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	RR = 0.29 [0.012, 6.829] OR = 0.22 [0.009, 5.426] HR	0.4429 0.3529
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR = 0.53 [0.047, 6.104] OR = 0.54 [0.039, 7.534] HR	0.6134 0.647

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie des rezidivierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der vorliegende Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Niraparib als Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarialkarzinoms vom 02.04.2020 wurde vor dem Hintergrund befristet, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie PR-30-5011-C (NOVA) mit einem späteren Datenschnitt erwartet wurden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können.

Der nun vorliegende Datenschnitt der Studie NOVA vom 01.10.2020 entspricht diesen Vorgaben. Die NOVA-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, in welcher die Wirksamkeit von Niraparib versus Placebo in Abhängigkeit des BRCA-Status untersucht wurde. Aus Sicht von GSK bildet der Placebo-Arm sehr gut die Option „beobachtendes Abwarten“ ab.

Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 bestätigt die Ergebnisse der früheren NOVA-Datenschnitte gegenüber Placebo hinsichtlich der Endpunkte für Morbidität, Sicherheit und Lebensqualität. Hervorzuheben sind die klinisch relevanten Verbesserungen unter Niraparib hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens (PFS), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), des Chemotherapie-freien Intervalls (CFI) sowie hinsichtlich des Progressionsfreien Überleben zweite Krankheitsprogression (PFS2) und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der finale Datenschnitt bestätigt auch die Aufrechterhaltung der Lebensqualität (EQ-5D VAS und FOSI) trotz aktiver Therapie und untermauert das kontrollierbare Sicherheitsprofil von Niraparib. Die Relevanz des Endpunkts PFS für Patientinnen der Studie NOVA zeigt sich in den vorgenommenen Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression: Die Patient Reported Outcome (PRO)-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und in relevantem Ausmaß.

Durch den finalen Datenschnitt wurden keine neuen Sicherheitssignale in NOVA identifiziert. Das Sicherheitsprofil von Niraparib wurde nun in drei unabhängigen Phase-III randomisierten kontrollierten Studien (RCTs, Randomized Controlled Trials) (NOVA, PRIMA und NORA) dokumentiert, durch die fortlaufende Beobachtung der European Medicines Agency (EMA) ergänzt und zeigt sich vorhersehbar sowie gut handhabbar. Auch die publizierten Langzeitsicherheitsdaten der Studie NOVA zeigen in der langfristigen Betrachtung keine neuen Sicherheitssignale. Weiterhin wurde bestätigt, dass die höchste Inzidenz für unerwünschte Ereignisse (UEs) in den ersten Zyklen liegt und sich im weiteren Verlauf auf nahezu Placebo-Niveau einstellte und meist zeitlich begrenzt ist.

Die Vermeidung von UEs oder den Schweregrad deren Ausprägung gering zu halten, ist unmittelbar patientenrelevant und daher ein wichtiges Therapieziel. Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass im vorliegenden Fall Niraparib als eine aktive und wirksame cytotoxische Substanz zur anti-Krebstherapie gegen Placebo, keine cytotoxische anti-Krebstherapie, verglichen wird. Weiterhin ist hervorzuheben, dass die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen unter der wirksamen Niraparib-Erhaltungstherapie keinen Unterschied zu den Patientinnen aufweist, die keinerlei aktive Behandlung zur Tumorkontrolle erhalten und somit weniger Nebenwirkungen erfahren, aber auch unter einem höheren Progressionsrisiko stehen. Insgesamt traten unter Niraparib im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die jedoch zum Großteil leicht bis mittelschwer waren und zudem von erfahrenen Gynäkologen/Onkologen gut behandelbar sind. Unter Niraparib wurden insbesondere hämatologische Nebenwirkungen, wie z.B. Thrombozytopenien, beobachtet. Um die UEs unter der aktiven anti-Krebstherapie mit Niraparib vs. Placebo in den Patienten-relevanten Kontext zu setzen, wurde eine sogenannte TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity; Zeit ohne Symptome oder Toxizität)-Analyse für Niraparib durchgeführt. Mittels einer TWiST-Analyse kann die Zeit geschätzt werden, innerhalb derer ein Patient weder eine Progression erlebt noch Toxizitäten (Nebenwirkungen) aufweist und somit anzunehmen ist, dass eine entsprechend gute Lebensqualität aufrechterhalten wird. Basis für die TWiST-Analyse ist die Studie NOVA und deren Daten zu PFS und Sicherheit. Es zeigt sich für Niraparib sowohl für die gBRCAmut- als auch für die non-gBRCAmut-Patientinnen eine deutliche und relevante Verlängerung der TWiST im Vergleich zu Placebo. Für die gBRCAmut-Kohorte wiesen Patientinnen unter Niraparib eine mittlere TWiST von 3,83 Jahren auf, unter Placebo von 0,88 Jahren. Dies entspricht einem mittleren TWiST-Vorteil von 2,95 Jahren. Auch für Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte konnte ein entsprechender Vorteil gezeigt werden: Patientinnen unter Niraparib zeigten eine mittlere TWiST von 2,46 Jahren gegenüber 0,02 Jahren unter Placebo, entsprechend einer mittleren Verlängerung von 2,44 Jahren. Somit ist die Zeit für Patientinnen unter Niraparib ohne Progression und Nebenwirkungen und dementsprechend einer guten Lebensqualität deutlich länger als unter Placebo.

In einer früheren Auswertung der Studie NOVA konnten außerdem das Körpergewicht und der Ausgangswert der Thrombozyten als prädiktiver Marker für Thrombozytopenie identifiziert werden (RADAR-Analysen). Für die Erhaltungstherapie in der Erstlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms wurde die individualisierte Gewicht-adjustierte Startdosierung (200mg bei Körpergewicht <77kg) und für die Rezidivsituation (200mg bei Körpergewicht <58kg) bereits in die Fachinformation von Zejula aufgenommen. Durch die individualisierte Startdosierung konnte vor allem die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Die Startdosis mit 200mg entspricht der am Häufigsten eingesetzten Dosierung in der Regelversorgung.

Dieses Gesamtbild bestätigen auch die ersten Ergebnisse der neuen Studie NORA, einer Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo, die analog zur Studie NOVA an 265 Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom in China unabhängig von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) durchgeführt wird. Für die NORA-Studie gibt es bisher nur einen Datenschnitt vom 01.02.2020. Die Studien NOVA und NORA werden im Dossier soweit möglich zusätzlich metaanalytisch dargestellt.

Das zuvor erwähnte retrospektiv analysierte Konzept der Patienten-individuellen Gewicht-adjustierten Startdosierung wurde in der vorliegenden Studie NORA prospektiv bereits ab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienbeginn im rezidierten Ovarialkarzinom untersucht. Die im Zuge dieser Studie ermittelten Sicherheitsdaten sind konsistent mit den bekannten Daten der Studie NOVA. Es zeigte sich in NORA ein günstigeres Sicherheitsprofil, insbesondere hinsichtlich hämatologischer Toxizitäten. So liegt die Häufigkeit der Grad ≥ 3 hämatologischen Nebenwirkungen in der NORA-Studie unter bzw. auf dem Niveau der in der NOVA-Studie ermittelten relativen Häufigkeiten (Thrombozytopenie 11.3% vs. 35.7%; Neutropenie 20.3% vs. 20.7% und Anämie 14.7% vs. 27.0%). Neben den hämatologischen UEs, die häufig von Patientinnen kaum wahrgenommen werden, zeigen sich auch die Inzidenzen der direkt von Patienten wahrnehmbaren symptomatischen UEs wie Übelkeit (Grad ≥ 3 , 0.0% vs. 3.3%), Erbrechen (Grad ≥ 3 , 2.3% vs. 2.6%), und Fatigue (Grad ≥ 3 , 0.6% vs. 8.4%) verringert. Der Vorteil für Patientinnen hinsichtlich Verträglichkeit bei gleicher Effektivität durch die Gewicht-adjustierte Startdosierung konnte somit nicht nur in der Erhaltungstherapie neu diagnostizierter Ovarialkarzinom Patientinnen prospektiv bestätigt werden (PRIMA), sondern nun auch in der Rezidivsituation (NORA).

NOVA und NORA zeigen jeweils in frühen Datenschnitten numerische Vorteile für Niraparib hinsichtlich des OS gegenüber Placebo, die allerdings aufgrund geringer Ereignisraten keine statistische Signifikanz erreichen. In beiden Studien war OS ein sekundärer Endpunkt und deshalb waren beide Studien weder bezüglich des Designs dafür konzipiert noch entsprechend statistisch dafür gepowert. Der finale Datenschnitt vom 01.10.2020 der Studie NOVA weist einen Reifegrad von 66% hinsichtlich des OS auf. Allerdings sind diese Daten aufgrund von massivem Confounding ohne Adjustierung nicht aussagekräftig und selbst nach Adjustierung nur bedingt interpretierbar.

Dieses Confounding beruht primär auf der Tatsache, dass es in der NOVA-Studie einen substanziellen Anteil von Patientinnen gab, die nach Progression vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitor gewechselt haben („Cross-Over“). Dies ist vor dem Hintergrund plausibel, dass nach dem Start der Studie NOVA in 2013 mit der Zulassung von Olaparib als ersten PARP-Inhibitor im Dezember 2014 bereits ein Paradigmenwechsel in der Erhaltungstherapie des rezidierten Ovarialkarzinoms einsetzte: Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie 19 zu Olaparib zeigten eindeutig, dass der Einsatz eines PARP-Inhibitors in dieser Indikation von relevantem Nutzen für die Patientinnen ist. Auch die maßgeblichen Leitlinien empfahlen die PARP-Inhibitoren bereits ab 2016. Deshalb erscheint es wenig überraschend, dass in der Studie NOVA ab 2015 ein starkes Cross-Over vom Placebo-Arm zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor zu beobachten war. Im Endeffekt untersuchen die späten Datenschnitte der Studie NOVA mehr die Frage, ob ein PARP-Inhibitor früh oder spät eingesetzt werden soll statt ob überhaupt. Dies ist ein bekanntes Phänomen in onkologischen Studien, da Patienten Anrecht auf wirksame Therapieoptionen gerade auch bei tödlich-verlaufenden Erkrankungen haben. Aus medizinischen Gründen ist es nicht vertretbar, dass eine erwiesenermaßen wirksame Therapie (wie PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom) Patienten vorenthalten wird – nur um eine methodische Verzerrung durch das Cross-Over zu vermeiden. Deshalb wird das Zeigen von Überlebensvorteilen auch immer schwieriger mit zunehmendem Kenntnisstand in einer Indikation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das genaue Ausmaß des Cross-Overs vom Placebo zu einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor in der NOVA-Studie kann nur abgeschätzt werden. Diese Unsicherheit beruht auf einer unglücklichen Limitation des ursprünglichen Studienprotokolls: Ein Entblinden der Patientin und des behandelnden Arztes war nur in Notfällen möglich um Nebenwirkungen, die auf die Studienmedikation zurückzuführen waren, zu behandeln. Aus anderen Gründen, wie beispielsweise zur Festlegung der Folgetherapie bei Progress, war laut Protokoll eine Entblindung nur mit anschließendem Studienausschluss möglich. Diese unübliche Forderung war im ursprünglichen Studienprotokoll enthalten und wurde erst mit Amendment 8 im Jahr 2019 entfernt. In der Folge fehlten für zunächst 28% der Studienteilnehmerinnen nicht nur die Information über ihren Überlebensstatus, sondern auch über ihre Folgemedikation. Zwar konnten die fehlenden Daten zum OS für die Hälfte (d.h. insgesamt von 14%) dieser Patientinnen nacherhoben werden, dies war jedoch nur begrenzt für die Folgetherapien möglich.

In der Konsequenz fehlen Daten hinsichtlich eines möglichen Cross-Overs für 28% der Patientinnen des Placebo-Arms. Dokumentiert hingegen ist ein Cross-Over von 25% in diesem Studienarm. Somit liegt der tatsächliche Anteil des Cross-Overs zwischen den mit Daten bestätigten 25% und den maximal möglichen 53% (25% + 28%) der Patientinnen im Placebo-Arm. Die Analysen zum OS in der Studie NOVA werden unter Berücksichtigung der fehlenden Daten und des Cross-Overs unter Verwendung von wissenschaftlich fundierten Adjustierungen vorgenommen, um sich dem wahren Schätzer des OS möglichst gut zu nähern – allerdings führt dieses Vorgehen zu einer großen Unsicherheit und somit zu sehr breiten Konfidenzintervallen.

Deshalb hat sich GSK entschlossen, primär das OS unter Verwendung der belastbarsten Daten abzuschätzen – dies sind hier die frühen Datenschnitte, bei denen die Cross-Over Thematik noch geringer ausgeprägt ist.

Gesamtüberleben: Niraparib versus Placebo

In nachfolgender Tabelle 1-9 sind die Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus beobachtendes Abwarten dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse der Mortalitätsanalysen von Niraparib versus Placebo*			
Analyse	Beschreibung	HR	95%-KI
Hauptanalyse: Beste verfügbare Evidenz	Metaanalyse NORA + früher NOVA Datenschnitt	0.71	0.636 – 0.789
Sensitivitätsanalyse I: Korrigierte NOVA alleine	NOVA: später Datenschnitt, Korrektur für Cross-Over + fehlende Daten	0.83	0.649 – 1.056
Sensitivitätsanalyse II: NORA alleine	NORA: keine Cross-Over-Adjustierung aufgrund fehlender Daten möglich	0.64	0.29 – 1.42
Sensitivitätsanalyse III: Confounding von NOVA	NOVA: später Datenschnitt, keine Korrektur für Confounding, ITT-Analyse	1.01	0.812 – 1.266
Sensitivitätsanalyse IV: Einfluss BRCA-Status	NOVA: später Datenschnitt, nur gBRCAmut Patientinnen, korrigiert für Cross-Over + fehlende Daten	0.66	0.438 – 0.993
*Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0.05$) sind fett markiert			

In der Hauptanalyse wird die aus Sicht von GSK beste verfügbare Evidenz dargestellt: Hierzu wurde eine Metaanalyse auf Basis der NORA-Studie und dem frühen, nicht stark durch Cross-Over verzerrten NOVA-Datenschnitt durchgeführt. Niraparib zeigt hier einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Placebo (HR=0.71). Zur Abschätzung der Robustheit der Hauptanalyse wurden vier Sensitivitätsanalysen erstellt. Zunächst wurde nur die NOVA-Studie auf Basis des für Cross-Over und fehlenden Daten adjustierten späten Datenschnitts analysiert. Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse I zeigt einen Trend zu einem positiven Effekt durch Niraparib auf das OS. Wird nur die NORA-Studie zugrunde gelegt, ist ebenfalls nur ein Trend zu erkennen (Sensitivitätsanalyse II). Wie bereits angemerkt, waren weder NOVA- noch NORA-Studie für den Endpunkt OS konzipiert und gewertet. Die Sensitivitätsanalyse III demonstriert die Verzerrung des späten Datenschnitts der NOVA-Studie. Zum Schluss wurde noch der Einfluss des BRCA-Mutationsstatus aufgezeigt: Die Eingrenzung auf gBRCAmut Patientinnen führte wiederum zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Niraparib versus Placebo, die entsprechende HR liegt bei 0.66.

Insgesamt weisen diese Analysen darauf hin, dass Niraparib einen Überlebensvorteil gegenüber beobachtendem Abwarten besitzt. Aufgrund von Confounding ist diese Aussage in den Daten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des späten NOVA-Datenschnitts jedoch noch mit großer Unsicherheit behaftet und sollte daher weiter validiert werden.

Vergleich versus Olaparib

Der durch die PARP-Inhibitoren bedingte Paradigmenwechsel in der Behandlung des Ovarialkarzinoms hat dazu geführt, dass beobachtendes Abwarten für alle Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom keine relevante Therapieoption mehr ist. Diese Sicht wird auch durch die Leitlinien der Fachgesellschaften untermauert. Deshalb hat GSK Olaparib wie bereits im letzten Dossier als Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Nutzenbewertung gewählt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib (NOVA + NORA) und Olaparib (Studie 19 + SOLO2), HR=1.15 [95% KI: 0.726, 1.835], p=0.54.

Der Vergleich gegenüber Olaparib bzgl. OS gestaltet sich methodisch noch schwieriger als gegenüber Placebo. Deshalb wurden hierzu zwei Hauptanalysen durchgeführt und diese durch zwei Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 1-10) weiter untersucht.

Tabelle 1-10: Ergebnisse der Analysen zum Gesamtüberleben von Niraparib versus Olaparib			
Gesamtüberleben: Niraparib versus Olaparib			
Beschreibung Datengrundlage		Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
Hauptanalyse I: Beste verfügbare Evidenz	NOVA + NORA (gepoolt, frühe Datenschnitte) vs. SOLO2 und Studie 19 (gepoolt, frühe Datenschnitte)	1.07	0.797 – 1.426
Hauptanalyse II: Höchste Studienvergleichbarkeit	NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) - nur gBRCAmut Patientinnen	1.14	0.401 – 3.223
Sensitivitätsanalyse I: Confounding von NOVA	NOVA + NORA (gepoolt, später NOVA-Datenschnitt) vs. SOLO2 + Studie 19 (gepoolt, späte Datenschnitte), keine Adjustierungen	1.29	0.951 – 1.757
Sensitivitätsanalyse II: Einfluss BRCA-Status	NOVA vs. SOLO2 (jeweils früher Datenschnitt) – jeweils ITT	0.91	0.479 – 1.738

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Hauptanalyse I wird der Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib auf Basis der besten verfügbaren Evidenz durchgeführt, d.h. gepoolt NOVA + NORA versus gepoolt SOLO2 + Studie 19 und der Nutzung der jeweils frühen und damit möglichst wenig durch Cross-Over verzerrten Datenschnitte.

In der Hauptanalyse II war die höchste Studienvergleichbarkeit das Ziel. Es wurden nur Patienten mit einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCAmut) betrachtet, da der BRCA-Mutationsstatus einen wichtigen Prognosefaktor darstellt und auch im Ovarialkarzinom in der Erstlinienbehandlung Zulassungsrelevanz besitzt. Aufgrund der Studien und Datenverfügbarkeit kommen hier nur die gBRCA-Patienten aus der NOVA und SOLO2 Studie in Frage. Wiederum wurden die frühen und damit möglichst wenig durch Cross-Over verzerrten Datenschnitte gewählt.

Das Ergebnis ist für beide Hauptanalysen qualitativ dasselbe: Kein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib, da sämtliche Ergebnisse zum OS sehr weit von jeglicher statistischen Signifikanz entfernt sind.

Sensitivitätsanalysen:

Mit Hilfe von zwei Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit dieser Hauptanalysen untersucht (Tabelle 1-10). Zunächst wurde berechnet, welchen Effekt die Nutzung der späten und somit verzerrten Datenschnitte auf das OS hat, wenn nicht für Cross-Over und fehlende Daten adjustiert wurde. In einer weiteren Analyse wurde der Effekt kalkuliert, welchen Einfluss der BRCA-Status auf die Ergebnisse hat. Beide Sensitivitätsanalysen ergaben das qualitativ gleiche Bild: Zwar änderten sich die Punktschätzer numerisch, sie blieben aber weiterhin weit entfernt von jeglicher statistischen Signifikanz.

Die sicherheitsrelevanten Endpunkte zeigen in der Indirect Treatment Comparison (ITC)-Analyse der gepoolten Daten für Niraparib (NOVA/NORA) im Vergleich zu Olaparib (SOLO2/Studie 19) keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des relativen Risikos für Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, für schwerwiegende, nicht tödliche UEs, für tödliche UEs und für die Abbruchrate aufgrund UEs. Für das relative Risiko bezüglich Grad 3-4 UEs wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für Niraparib festgestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass der Vergleich der sicherheitsrelevanten Endpunkte von Niraparib gegen Olaparib ebenfalls nur eingeschränkt möglich ist. Wie vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im letzten Nutzenbewertungsverfahren ausführlich ausgeführt (IQWiG Dossierbewertung und Addendum) bestehen für die UE-Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 jeweils ein hohes Verzerrungspotential aufgrund potenziell informativer Zensurierungen bzw. für die Studie 19 zusätzlich aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials. Trotzdem unterstreichen die vorliegenden Auswertungen das bekannte unterschiedliche Sicherheitsprofil der beiden PARP-Inhibitoren. Niraparib verringert zwar deutlich die Thrombozytenzahl, dieser Effekt wird aber durch enges Monitoring und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisanpassung gut kontrolliert - 200mg Niraparib pro Tag stellen nachweislich die am häufigsten eingesetzte Dosierung in Deutschland dar. Zudem kann die Wahl einer individuellen Startdosis analog zur Zulassung der Erstlinienerhaltungstherapie das Risiko einer Thrombozytopenie stark vermindern. Dieser Effekt konnte nun auch prospektiv in der NORA-Studie bei rezidivierenden Patientinnen gezeigt werden (ESMO Präsentation NORA).

Unter Abwägung aller dargelegten Fakten zur Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit ist es basierend auf vorliegenden Daten nicht möglich, einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden von Niraparib versus Olaparib wissenschaftlich fundiert abzuleiten.

Zusammenfassend kann basierend auf der vorliegenden Evidenz zu den betrachteten Endpunkten weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der ZVT Olaparib abgeleitet werden.

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

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

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

Die Zielpopulation umfasst gemäß der Zulassung alle erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

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

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsoptionen für die Erhaltungstherapie des rezidierten Ovarial-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms nach Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie. Durch die Erhaltungstherapie wird eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit das Hinauszögern der nächsten belastenden Chemotherapie angestrebt. Ferner sollte sie ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil ohne schwerwiegende Toxizität aufweisen und somit eine gute Lebensqualität erhalten können.

Der Einsatz der PARP-Inhibitoren im Rahmen einer Erhaltungstherapie, von denen im vorliegenden Anwendungsgebiet Niraparib, Olaparib und Rucaparib zugelassen sind, ist in Deutschland mittlerweile zu einem etablierten Standard herangewachsen und sollte gemäß der aktuellen Version der S3-Leitlinie (Version 4.0, Stand März 2020) für rezidierte, high-grade Ovarialkarzinome nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie als Erhaltungstherapie angeboten werden. Daneben erfolgt für nur noch eine geringe Rate an Patientinnen lediglich das beobachtende Abwarten. Ein Einsatz des ebenfalls zugelassenen VEGF-Inhibitors Bevacizumab ist nur für Patientinnen möglich, die zuvor noch nicht mit diesem oder einem anderen VEGF-Inhibitor behandelt wurden. Da dies in Deutschland bislang

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in der Regel in der Erstlinientherapie erfolgt, steht für die Mehrzahl der Patientinnen Bevacizumab in der Erhaltungstherapie beim Rezidiv nicht mehr als Alternative zur Verfügung, weswegen es für diese Patientinnen außer weiteren Chemotherapien nach Progress keine Therapieoption mehr gibt.

Mit Niraparib steht eine gezielte, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption für die Erhaltungstherapie unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus zur Verfügung, mit der die rezidivfreie Zeit verlängert werden kann. Darüber hinaus wird unter Niraparib das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen und die Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie hinausgezögert. Zudem überzeugte Niraparib mit Überlegenheit in Wirksamkeit und Sicherheit in zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, globalen Phase-III-Studien (NOVA, NORA) im dargelegten Anwendungsgebiet. Niraparib trägt somit wesentlich zur Deckung des beschriebenen therapeutischen Bedarfs in der Indikation bei.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erhaltungstherapie des rezidivierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	1.285 – 1.749
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	Kein Zusatznutzen und kein Zusatzschaden im Vergleich zu Olaparib	1.285 – 1.749
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<i>Zu bewertendes Arzneimittel - Regelfall (tatsächlicher Verbrauch in der Versorgungsrealität von 200 mg Niraparib)*</i>		
Packungsgröße 56 Stück		
A	Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	1. Jahr: 67.355,68 € Folgejahre ¹ : 67.341,18 €- 67.343,38 €
Packungsgröße 84 Stück		
A	Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	1. Jahr: 67.319,05 € Folgejahre ¹ : 67.304,55 €- 67.306,75 €
<i>Zu bewertendes Arzneimittel - Regelfall (tatsächlicher Verbrauch in der Versorgungsrealität von 300 mg Niraparib)**</i>		
Packungsgröße 56 Stück		
A	Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	1. Jahr: 101.025,17 € Folgejahre ¹ : 101.010,67 €- 101.012,87 €
Packungsgröße 84 Stück		
A	Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	1. Jahr: 100.970,23 € Folgejahre ¹ : 100.955,73 €- 100.957,93 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zum Progress fortgeführt werden.</p> <p>*: In der Versorgungsrealität wird die reduzierte Dosis von 200 mg regelhaft angewendet. Zudem betrug die durchschnittliche Dosis in der pivotalen Studie NOVA ebenfalls ca. 200 mg, d. h. die Effektivitätsdaten basieren gleichermaßen auf diesem Wert.</p> <p>** : Startdosis gemäß Fachinformation. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht von unter 58 kg kann gemäß Fachinformation eine Anfangsdosis von 200 mg erwogen werden.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	Olaparib	Erwachsene Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).	1. Jahr: 69.073,80 € Folgejahre ¹ : 69.061,50 €- 69.063,70 €
A	Erhaltungstherapie des rezidierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹: Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation bis zur Progression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2)

Dosierung

Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms

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

Erhaltungstherapie zur Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms

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

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

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von Toxizitäten fortzuführen.

Versäumte Einnahme

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Allgemeinen wird zunächst eine Unterbrechung der Einnahme empfohlen (jedoch nicht länger als über 28 aufeinanderfolgende Tage), um der Patientin zu erlauben, sich von der Nebenwirkung zu erholen. Danach kann die Behandlung in der gleichen Dosierung wiederaufgenommen werden. Bei erneutem Auftreten der Nebenwirkung wird eine Unterbrechung der Einnahme und anschließend eine Wiederaufnahme der Behandlung mit der niedrigeren Dosis empfohlen. Bestehen trotz Therapieunterbrechung von 28 Tagen weiterhin Nebenwirkungen, wird das Absetzen von Zejula empfohlen. Sind Nebenwirkungen mit diesen Maßnahmen einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktion nicht beherrschbar, wird das Absetzen von Zejula empfohlen.

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

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

Tabelle 2: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen	
Nicht-hämatologische behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE*, wenn eine Prophylaxe als nicht durchführbar angesehen wird oder die Nebenwirkung unter einer Behandlung bestehen bleibt.	Erstmaliges Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1.
	Zweites Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis oder Absetzen von Zejula gemäß Tabelle 1.
Behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad \geq Grad 3 nach CTCAE, die unter der Therapie mit Zejula in einer Dosierung von 100 mg/Tag über mehr als 28 Tage anhält.	Abbrechen der Therapie.

*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 3: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen
Hämatologische Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Zejula vor allem in der Anfangsphase der Therapie beobachtet. Es wird daher empfohlen, im ersten Monat der Behandlung wöchentlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen und die Dosis nach Bedarf anzupassen. Nach dem ersten Monat wird eine einmal monatliche Überwachung des vollständigen Blutbilds und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Auf Grundlage individueller Laborwerte kann auch im zweiten Monat der Behandlung eine wöchentliche Kontrolle notwendig werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht unter einer Erhaltungstherapie zur Behandlung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*rezidivierenden Ovarialkarzinoms*

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

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen (≥ 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Eine Hypertonie sollte, wenn nötig, medikamentös mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln als auch durch eine Anpassung der Dosis von Zejula behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Im klinischen Programm erfolgten bei den Patientinnen unter Behandlung mit Zejula Blutdruckmessungen an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus. In den meisten Fällen war eine Hypertonie mit Standard-Antihypertensiva mit oder ohne Dosisanpassungen von Zejula ausreichend beherrschbar (siehe Abschnitt 4.2). Bei hypertensiven Krisen oder wenn eine klinisch relevante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.

Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom (PRES)

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

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

Schwangerschaft/Kontrazeption

Zejula sollte während einer Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Das gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis keine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten (siehe Abschnitt 4.6). Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Lactose

Zejula Hartkapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Tartrazin (E 102)

Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin (E 102), das allergische Reaktionen auslösen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Niraparib

Niraparib als Substrat von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)

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

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

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

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

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

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

Niraparib als Substrat der renalen Aufnahme-Transporter (OAT1, OAT3 und OCT2)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hemmung von OAT1 (z. B. Probenecid) oder OAT3 (z. B. Probenecid, Diclofenac) oder OCT2 (z. B. Cimetidin, Chinidin) bekannt ist.

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

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

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

Hemmung von UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGTs)

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

Induktion von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.