

## 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 15.10.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten <sup>b</sup> serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.	<b>Olaparib</b> oder beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. In der englischen Summary of Product Characteristics als „high-grade“ bezeichnet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

In der vorliegenden Dossierbewertung wird der Begriff Ovarialkarzinom zusammenfassend für das Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinom verwendet.

Der pU wählt aus den dargestellten Optionen Olaparib als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie Olaparib wurde keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten

Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit 1 Studie auf der Seite von Niraparib und 2 Studien auf der Seite von Olaparib des indirekten Vergleichs vor.

### ***NOVA (Studie mit Niraparib)***

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Niraparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. Die Patientinnen wurden gemäß ihres BRCA-Keimbahnmutationsstatus 2 Kohorten zugeteilt (mit BRCA-Keimbahnmutationen [gBRCAmut] und ohne BRCA-Keimbahnmutationen [non-gBRCAmut]).

Insgesamt wurden 553 Patientinnen in die Studie NOVA eingeschlossen. Hiervon wurden 203 Patientinnen der Kohorte gBRCAmut und 350 Patientinnen der Kohorte non-gBRCAmut zugeteilt. Diese wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit Niraparib (N: 372 [gBRCAmut: 138; non-gBRCAmut: 234]) oder Placebo (N: 181 [gBRCAmut: 65; non-gBRCAmut: 116]) zugeordnet.

Die Behandlung mit Niraparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Behandlung mit Niraparib erfolgte bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler anhaltender Toxizität, Risiko für die Patientin nach Einschätzung des Prüfarztes, Rückzug der Einwilligungserklärung, schweren Protokollverletzungen oder Schwangerschaft. Im Ermessen der Ärztin oder des Arztes konnten die Patientinnen jedoch auch nach einem Krankheitsprogress mit der Studienmedikation weiterbehandelt werden so lange sie aus Sicht der Ärztin bzw. des Arztes von der Behandlung profitierten und diese akzeptabel war.

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

### ***Studie 19 (Studie mit Olaparib)***

Bei der Studie 19 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten. Die Patientinnen wurden unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus eingeschlossen, jedoch wurde dieser nach dem primären Datenschnitt bei den Patientinnen bestimmt.

In die Studie wurden insgesamt 265 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 136) oder mit Placebo (N = 129) zugeteilt.

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Im Ermessen der Ärztin oder des Arztes konnten die Patientinnen jedoch auch nach einem Krankheitsprogress gemäß RECIST 1.1 mit der Studienmedikation behandelt werden so lange sie aus Sicht der Ärztin bzw. des Arztes von der Behandlung profitierten und keine anderen Abbruchkriterien vorlagen.

Primärer Endpunkt der Studie war PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### ***SOLO2 (Studie mit Olaparib)***

Auch bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden nur Patientinnen mit bekannter BRCA-Mutation eingeschlossen, und zusätzlich auch solche mit nicht seröser (endometrioider) Histologie. Eingeschlossen wurden also erwachsene Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade serösen oder nicht serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten.

In die Studie wurden insgesamt 295 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Olaparib (N = 196) oder mit Placebo (N = 99) zugeteilt.

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes konnten die Patientinnen jedoch auch nach einem Krankheitsprogress gemäß RECIST 1.1. mit der Studienmedikation behandelt werden so lange sie von der Behandlung aus Sicht der Ärztin bzw. des Arztes profitierten und keine anderen Abbruchkriterien vorlagen.

Primärer Endpunkt der Studie war PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### ***Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich***

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien NOVA, 19 und SOLO2 zeigt bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen sowie der Studiendurchführung keine größeren Unterschiede. Die Studien werden somit für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo als hinreichend ähnlich angesehen. Auf Endpunktebene gibt es jedoch Unterschiede in der Nachbeobachtung zwischen den Studien NOVA und SOLO2 für den Gesundheitszustand erhoben mittels der visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D). Dieser Endpunkt ist somit nicht für den indirekten Vergleich geeignet.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien NOVA und SOLO2 als niedrig eingestuft. Für die Studie 19 wird aufgrund hoher Anteile an Patientinnen in beiden Behandlungsarmen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung als hoch eingeschätzt.

Für die Studie NOVA ergibt sich für die Ergebnisse zu allen UEs außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial. Für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten der Studie NOVA vor.

Für die beiden Studien 19 und SOLO2 werden die Ergebnisse aller Endpunkte bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie SOLO2 als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials in den Studien NOVA und SOLO2 die Ergebnissicherheit auch in diesen beiden Studien eingeschränkt.

Da auf einer Niraparibseite des adjustierten indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und auf der Olaparibseite 1 Studie mit einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial und 1 Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Abbruch wegen UEs, haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Daher können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesamtscore des Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O)*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Gesamtscore des FACT-O, liegen keine ausreichenden Daten für einen indirekten Vergleich vor, da dieser Endpunkt in der Studie NOVA nicht erhoben wurde.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

*schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs (akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und Pneumonitis)*

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wird kein indirekter Vergleich berechnet.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Insgesamt lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten ein höherer Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib aber nicht ausschließen.

### **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 zu Olaparib wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo weder positive noch negative Effekte von Niraparib im Vergleich zu Olaparib.

Für den Endpunkte Gesamtüberleben ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für die Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie auf der Seite von Niraparib des indirekten Vergleichs nicht erhoben.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib für erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten serösen Ovarialkarzinoms, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, nicht belegt.

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

Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten <sup>b</sup> serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.	<b>Olaparib</b> oder beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. In der englischen Summary of Product Characteristics als „high-grade“ bezeichnet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

**Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2017 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Niraparib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrundeliegenden Daten durch die Zulassung als belegt.