

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.