

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 02.02.2021 übermittelt.

Der pU hat erstmalig zum 15.12.2017 für den zu bewertenden Wirkstoff Niraparib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Zum 15.10.2019 hatte der pU nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2020 aus, die bis zum 01.02.2021 verlängert wurde.

Die Befristung erfolgte, da die aus der NOVA-Studie zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben nur vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben waren und die finalen Ergebnisse der NOVA Studie noch ausstanden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die finalen Studienergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren für den Nachweis des Zusatznutzens relevanten Endpunkten vorgelegt werden.

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, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

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
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.	Olaparib 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 fett markiert. 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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie Olaparib wurde keine direkt vergleichende RCT identifiziert. Der pU legt für die Bewertung von Niraparib gegenüber Olaparib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo vor. Auf der Niraparib-Kante schließt der pU die Studien NOVA und NORA ein und auf der Olaparib-Kante die Studie 19 sowie SOLO2. Die vom pU zusätzlich identifizierte Studie NORA wird nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen, da für diese nicht vom pU durchgeführte Studie nur limitierte Informationen zu Studiendesign und zu Studienergebnissen aus öffentlich verfügbaren Quellen vorliegen. Zwar scheint die Studie auf Basis der vorliegenden Informationen für die Fragestellung potenziell relevant zu sein, allerdings kann aufgrund der limitierten Informationen die Ähnlichkeit der Studie zu den anderen Studien im indirekten Vergleich nicht hinreichend sicher beurteilt werden.

Für den indirekten Vergleich werden die Studien NOVA auf der Niraparib-Kante und die Studie 19 sowie SOLO2 auf der Olaparib-Kante als relevant für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

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 platinresistenten Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms

eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen hatten.

Insgesamt wurden 553 Patientinnen in die Studie NOVA eingeschlossen. Diese wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit Niraparib (N = 372) oder Placebo (N = 181) zugeordnet. Die Behandlung mit Niraparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Behandlung mit Niraparib erfolgte bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Im Ermessen der Ärztin oder des Arztes konnten die Patientinnen jedoch auch nach einem Krankheitsprogress mit der Studienmedikation weiterbehandelt werden, solange 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, Endpunkte zur Morbidität und UEs.

Für die Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (01.10.2020) herangezogen.

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.

In die Studie wurden insgesamt 265 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 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, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (09.05.2016) herangezogen.

SOLO2 (Studie mit Olaparib)

Auch bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit einem platin sensitiven 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 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 Prüffärztin oder des Prüffarztes konnten die Patientinnen jedoch auch nach einem Krankheitsprogress gemäß RECIST 1.1. mit der Studienmedikation behandelt werden, solange 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.

Für die Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (02.03.2020) und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen die Ergebnisse des primären Datenschnitts (19.09.2016) herangezogen, da zum finalen Datenschnitt keine verwertbaren Daten vorliegen.

Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien NOVA, Studie 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 Brückenkomparator Placebo als hinreichend ähnlich angesehen. Endpunktspezifisch war der indirekte Vergleich jedoch nicht immer möglich, z. B. aufgrund unterschiedlicher Nachbeobachtungsstrategien, unterschiedlicher Endpunktoperationalisierungen in den Studien oder einer für den indirekten Vergleich nicht ausreichenden Ergebnissicherheit.

Verzerrungspotenzial

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

Die Ergebnisse aller für den indirekten Vergleich verwertbaren Endpunkte aus den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 sind bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs in den Studien

NOVA und SOLO2 potenziell hoch verzerrt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist jedoch trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Der vorgelegte indirekte Vergleich bezieht auf der Niraparib-Kante nur eine Studie ein, in der zum finalen Datenschnitt (01.10.2020) für alle in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Endpunkte entweder ein hohes Verzerrungspotenzial besteht oder trotz niedrigem Verzerrungspotenzial eine eingeschränkte Ergebnissicherheit vorliegt. Damit besteht in der vorliegenden Nutzenbewertung keine ausreichende Ergebnissicherheit, die die Mindestanforderung an die Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts beim indirekten Vergleich erfüllt. Eine ausreichende Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts aus dem indirekten Vergleich besteht in der vorliegenden Datensituation dennoch in den Fällen, in denen ausreichend große beobachtete Effekte im indirekten Vergleich bestehen, die nicht allein durch potenzielle Verzerrungen infrage gestellt werden können.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind basierend auf dem finalen Datenschnitt (01.10.2020) der Studie NOVA die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, nicht erfüllt. Daher werden zusätzlich die Ergebnisse des potenziell niedrig verzerrten primären Datenschnitts (30.05.2016) der NOVA-Studie herangezogen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich dabei im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib. Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib, 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.

FOSI

Für den Endpunkt FOSI ist kein indirekter Vergleich möglich, da auf der Olaparib-Kante nur Daten aus einer potenziell hochverzerrten Studie (Studie 19) vorliegen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-O Gesamtscore

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

schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs liegt auf der Niraparib-Kante des adjustierten indirekten Vergleichs nur das Ergebnis aus einer Studie mit endpunktbezogenem hohem Verzerrungspotenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst nicht erfüllt. Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl im Vergleich von Niraparib mit Placebo in der Studie NOVA als auch im adjustierten indirekten Vergleich mit Olaparib über den Brückenkomparator Placebo jeweils ein großer Effekt. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt im indirekten Vergleich zum Nachteil von Niraparib durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in der Studie NOVA eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können und einen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib abzuleiten. Insgesamt ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib. Das Ausmaß des Effekts lässt sich aufgrund der Unsicherheiten allerdings nicht quantifizieren.

SUE und Abbruch wegen UEs

Aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wurde 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.

spezifische UEs

Für die spezifischen UEs von besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild (akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom) liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diese Endpunkte angewendet wurden. Für das spezifische UE Pneumonitis erübrigt sich aufgrund der sehr wenigen Ereignisse (bei hohem Verzerrungspotenzial) die Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs, da jeweils kein ausreichend großer statistisch signifikanter Effekt resultieren kann. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib, ein höherer oder geringerer Schaden 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:

Insgesamt liegen für den indirekten Vergleich lediglich zu 2 Endpunkten (Gesamtüberleben und schwere UEs) verwertbare Daten vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht unter Berücksichtigung der Ergebnisse des primären Datenschnitts der Studie NOVA (30.05.2016) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib. Damit verbleibt ausschließlich ein negativer beobachteter Effekt für den Endpunkt schwere UEs, aus dem sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren höheren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib ergibt.

Zusammenfassend gibt es daher für Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib dar.

Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.	Olaparib oder beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
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 fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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