



IQWiG-Berichte – Nr. 1094

Niraparib (Ovarialkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A21-17
Version: 1.0
Stand: 28.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.02.2021

Interne Auftragsnummer

A21-17

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Niraparib, Ovarialtumoren, Nutzenbewertung, NCT01847274, NCT00753545, NCT01874353, NCT03705156

Keywords: Niraparib, Ovarian Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01847274, NCT00753545, NCT01874353, NCT03705156

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	14
2.3.2 Studiencharakteristika	16
2.3.2.1 Studiendesign.....	16
2.3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung	25
2.3.2.3 Datenschnitte	27
2.3.2.4 Patientencharakteristika	29
2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer.....	34
2.3.2.6 Folgetherapien	37
2.3.3 Untersuchung der zentralen Annahmen für den indirekten Vergleich.....	37
2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	38
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	40
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	40
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	43
2.4.3 Ergebnisse	47
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	54
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	54
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	55
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	57
3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	59
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	59
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	59

3.1.2	Therapeutischer Bedarf	59
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	59
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	65
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	65
3.2.1	Behandlungsdauer	65
3.2.2	Verbrauch	65
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	66
3.2.6	Versorgungsanteile	66
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	67
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	67
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	68
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
5	Literatur	80
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....		87
A.1	– Endpunkt Gesamtüberleben.....	87
A.2	– Endpunkt schwere UEs	89
Anhang B – Selbst berechnete Metaanalysen		91
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie NOVA (finaler Datenschnitt, 01.10.2020).....		92
Anhang D – Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien.....		101
Anhang E – Ergänzende Darstellung zum Design der Studie NORA.....		102
Anhang F – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib	5
Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib.....	20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib.....	26
Tabelle 9: Eingeschlossene Datenschnitte in der vorangegangenen und der aktuellen Nutzenbewertung – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib.....	28
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib	30
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib	35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib	39
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib	41
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib	44
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib	48
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib vs. Olaparib	56
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib im Vergleich zu Olaparib.....	57
Tabelle 18: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	57
Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV- Zielpopulation (eigene Darstellung).....	60
Tabelle 20: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	67
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	68
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	69
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA..	93
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA.....	97

Tabelle 25: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA.....	98
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA.....	99
Tabelle 27: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA.....	101
Tabelle 28: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, Studie SOLO2	101
Tabelle 29: Charakterisierung der vom pU zusätzlich eingeschlossenen Studie NORA – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo.....	102
Tabelle 30: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU zusätzlich eingeschlossenen Studie NORA – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib....	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA (Gesamtpopulation), finaler Datenschnitt (01.10.2020)	87
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, Studie 19, finaler Datenschnitt (09.05.2016).....	88
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, SOLO2, finaler Datenschnitt (03.02.2020 [45]).....	88
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, finaler Datenschnitt (01.10.2020).....	89
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, Studie 19, finaler Datenschnitt (09.05.2016).....	89
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, SOLO2, primärer Datenschnitt (19.09.2016).....	90
Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie 19 [Datenschnitt: 09.05.2016] und SOLO2 [Datenschnitt: 03.02.2020]).....	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-O	Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FOSI	FACT Ovarian Symptom Index
gBRCAmut	Keimbahn-BRCA-Mutation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
non-gBRCA-mut	BRCA ohne Keimbahn-Mutation
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS	progressionsfreies Überleben
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QS-OVAR	Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Instituts
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Niraparib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 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 (Orphan Drug) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt [1]. 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 [2]. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.04.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2020 aus [3].

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 02.04.2020 erfolgte die Befristung, 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 [4]. 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 insbesondere für die spezifischen unerwünschten Ereignisse auch die Daten für die Gesamtpopulation vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat den G-BA darüber informiert, „dass der festgelegte Schwellenwert für eine abschließende Auswertung der Überlebensdaten der Studie NOVA für einen erneuten Datenschnitt noch nicht erreicht ist“ und frühestens im August 2020 erwartet wird [5]. Daraufhin hat der G-BA mit dem Beschluss vom 20.08.2020 die Frist bis zum 01.02.2021 verlängert [6]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Niraparib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Niraparib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [7]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [8]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

2.2 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 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.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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	

Bei gleicher Genese und Histomorphologie werden die Karzinome von Ovar, Eileiter und Peritoneum gemäß S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren gemeinsam klassifiziert [9]. In der vorliegenden Dossierbewertung wird daher 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Niraparib (Stand zum 21.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Niraparib (letzte Suche am 21.12.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Niraparib (letzte Suche am 21.01.2021)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Niraparib (letzte Suche am 21.01.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Niraparib (letzte Suche am 10.02.2021)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.02.2021)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung zu Niraparib A19-88 [10] keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Niraparib gegenüber Olaparib identifiziert.

Für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Olaparib wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert. Die vom pU identifizierte Studie NORA wird für den indirekten Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt zum Studienpool des pU).

Zum direkten Vergleich von Niraparib gegenüber Placebo stellt der pU die Ergebnisse der Studien NOVA und NORA sowohl einzeln als auch metaanalytisch zusammengefasst dar. Diese Studien umfassen keinen Vergleich gegenüber der von ihm gewählten Vergleichstherapie Olaparib. Der Vergleich gegenüber Placebo wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Studienpool des pU

Neben den Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19, die bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung [10,11] im indirekten Vergleich als relevant erachtet wurden, identifiziert der pU zusätzlich die Studie NORA auf der Niraparib-Kante und berücksichtigt diese im indirekten Vergleich. Die Studie wird jedoch aus folgenden Gründen nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen:

Nur wenige Informationen zur Studie NORA verfügbar

Bei der Studie NORA handelt es sich um eine im Juni 2017 gestartete und aktuell noch laufende Studie, die nicht vom pU selbst durchgeführt wird. Aus diesem Grund ist der pU auf öffentlich verfügbare Informationen zur Studie angewiesen [12-16]. Für die Dossierbewertung zieht der pU neben dem Studienregistereintrag [16], der lediglich rudimentäre Angaben zum Studiendesign ohne Ergebnisse enthält, hauptsächlich eine Präsentation der Studienergebnisse [13], die im Rahmen des European Society for Medical Oncology (ESMO)-Kongresses 2020

vorgelegt wurden, heran. Der pU beschreibt selbst, dass ihm nur sehr begrenzte Informationen zu Studiendesign und Studiendurchführung vorliegen.

Gemäß den verfügbaren Unterlagen handelt es sich bei der Studie NORA um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Niraparib mit Placebo, die ausschließlich in China durchgeführt wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms (high grade serös oder überwiegend high grade serös), die auf eine vorangehende platinhaltige Chemotherapie komplett oder partiell angesprochen haben und einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 haben. Die zur Verfügung stehenden Informationen zum Studiendesign und den eingesetzten Interventionen sind ergänzend in Anhang E (Tabelle 29 sowie Tabelle 30) dargestellt.

Der pU selbst definiert richtigerweise als Ausschlusskriterium für die Nutzenbewertung „unvollständige Studieninformationen (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)“. Zur Beurteilung der Verwendbarkeit einer Vollpublikation dient dabei das Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statement für randomisierte Studien [17,18]. Die vom pU berücksichtigten und für diese Nutzenbewertung relevanten Quellen zur NORA-Studie [13,16] enthalten die gemäß CONSORT-Statement notwendigen Informationen jedoch nicht vollständig. Insgesamt ist die Datengrundlage für die Studie NORA zwar nicht ausreichend, um die Relevanz der Studie abschließend zu beurteilen, allerdings scheint die Studie auf Basis der vorliegenden Informationen für die Fragestellung potenziell relevant zu sein.

Eignung der Studie NORA für den indirekten Vergleich aufgrund der limitierten Angaben zur Studie nicht beurteilbar

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Ähnlichkeit [19-21]. Die Ähnlichkeitsannahme besagt, dass alle betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg vergleichbar sind. Dabei sind neben potenziellen Effektmodifikatoren (z. B. Patientencharakteristika, Studiencharakteristika, Interventionscharakteristika) auch methodische Faktoren (z. B. Endpunktcharakteristika) zu berücksichtigen [22]. Der pU selbst macht keine expliziten Angaben zur Untersuchung der Ähnlichkeit zu den von ihm eingeschlossenen Studien. Er stellt lediglich fest, dass er die Studien unter Bewertung aller vorliegenden Informationen für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo als hinreichend ähnlich ansieht.

Für die Studie NORA liegen nur sehr limitierte Informationen vor (siehe oben). Damit ist die Voraussetzung für eine ausreichende Überprüfung der Ähnlichkeit nicht gegeben. Beispielsweise ist die Ähnlichkeit des Brückenkomparators Placebo in der NORA-Studie im Abgleich mit den anderen im indirekten Vergleich verwendeten Studien NOVA, SOLO2 und Studie 19 nicht bewertbar. Hierfür wären Angaben notwendig, welcher Diagnostik zur Krankheitsprogression die Patientinnen unterzogen wurden, wie ein Rezidiv definiert wurde (z. B. über Tumormarker, über radiologischen Nachweis oder symptomatischen Nachweis) und

welche Hintergrundtherapie und Begleitmedikationen erlaubt waren. Zusätzlich fehlen Angaben zu erlaubten und verabreichten Folgetherapien oder auch geplanten und tatsächlichen Beobachtungszeiten.

Hinsichtlich der in der Studie eingesetzten Dosierung von Niraparib ergibt sich (im Unterschied zur Niraparib-Dosierung in der Studie NOVA) zudem eine Abweichung gegenüber der Fachinformation: in der Erhaltungstherapie zur Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms beträgt die Anfangsdosis grundsätzlich 300 mg/Tag [23]. Lediglich bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von < 58 kg kann eine Anfangsdosis von 200 mg/Tag erwogen werden. Abweichend davon wurde ein Großteil der Patientinnen mit einem Körpergewicht < 77 kg und einer Thrombozytenzahl < 150 000/ μ l mit einer reduzierten Startdosis von 200 mg/Tag behandelt (dies entspricht dem Dosisschema in der Erstlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms). Durch diese individualisierte, reduzierte Startdosis soll vor allem die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen reduziert werden [24]. Zwar stellt die von der Fachinformation abweichende Startdosis allein nicht die Relevanz der Studie infrage, sie ist jedoch zumindest hinsichtlich der Ähnlichkeit zur Studie NOVA als kritisch anzusehen.

Der pU äußert sich zudem nicht dazu, ob sich der Versorgungskontext im durchführenden Land China von demjenigen der anderen Studien unterscheidet. Er verweist lediglich auf eine Publikation, in der die Pharmakokinetik von Niraparib zwischen chinesischen und kaukasischen Patientinnen als weitgehend vergleichbar beschrieben wird [15]. Aus Sicht des pU ist daher die Studie NORA trotz unterschiedlicher Abstammung der Patientinnen geeignet, den Zusatznutzen von Niraparib im deutschen Versorgungskontext zu unterstützen.

Zusammenfassung

Auch wenn die Studie NORA potenziell relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu sein scheint, kann aufgrund der limitierten Informationen deren Eignung für den indirekten Vergleich gegenüber Olaparib nicht hinreichend sicher beurteilt werden. Die Studie wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung [10,11] besteht der Studienpool für den indirekten Vergleich von Niraparib und Olaparib daher aus den Studien NOVA sowie Studie 19 und SOLO2 (siehe Abschnitt 2.3.1).

Unabhängig von der Relevanz der Studie NORA für die vorliegende Nutzenbewertung wird ergänzend darauf hingewiesen, dass sich auch bei Einschluss der Studie NORA in den indirekten Vergleich das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ändern würde (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.5.1). Für weitere Endpunkte liegen aus der Studie NORA keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Olaparib über den Brückenkomparator Placebo vor. Da im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Niraparib herangezogen wird, und in dieser RCT Placebo

als Vergleich eingesetzt wurde, kommt übereinstimmend mit dem pU für einen adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich Placebo als Brückenkomparator infrage.

In die Nutzenbewertung werden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Niraparib vs. Placebo						
PR-30-5011-C (NOVA ^d)	ja	ja ^e	nein	nein ^f	ja [25,26]	ja [4,10,11,27-32]
Olaparib vs. Placebo						
D0810C00019 (Studie 19 ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [33-35]	ja [4,10,11,32,36-40]
D0816C00002 (SOLO2 ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [41-43]	ja [4,10,11,32,36-38,44,45]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbaren Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. e. Der Sponsor der Studie war Tesaro; dieser wurde 2019 vom pU übernommen [46]. f. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool weicht von demjenigen des pU ab, der für die Niraparib-Kante des indirekten Vergleichs zusätzlich die Studie NORA einschließt. Der Einschluss der Studie NORA im indirekten Vergleich ist jedoch nicht sachgerecht (siehe Textabschnitt zum Studienpool des pU), sodass der Studienpool für den indirekten Vergleich demjenigen aus der vorangegangenen Nutzenbewertung entspricht [10,11]. Der Studienpool für den indirekten Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

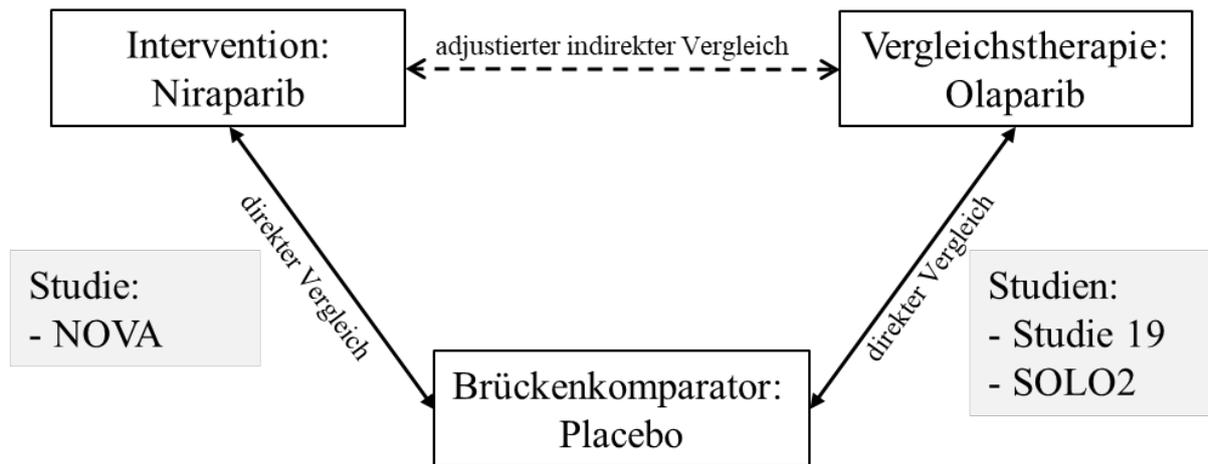


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib

Die Bewertung des Zusatznutzens wird übereinstimmend mit der Fragestellung unabhängig vom Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutationsstatus der Patientinnen durchgeführt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Der pU gibt zudem an, darüber hinaus indirekte Vergleiche für die Kohorten der Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation durchzuführen. Allerdings legt er tatsächlich nur für ausgewählte Endpunkte (z. B. Gesamtüberleben) Ergebnisse ausschließlich für Patientinnen mit BRCA-Mutation vor. Dies hat allerdings für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da die Unterteilung nach BRCA-Status insgesamt nicht sachgerecht ist und die zusätzlich vorgelegten Auswertungen daher nicht weiter berücksichtigt werden (zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der Dossierbewertung A19-88 [10]).

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Studiendesign

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Niraparib vs. Placebo						
NOVA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit platinsensitivem Rezidiv ^b eines Ovarialkarzinoms ^c , die auf eine voran- gehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben ^d , mit ECOG-PS ≤ 1	Gesamtpopulation^e Niraparib: N = 372 Placebo: N = 181	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^{f, g} inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungs- erklärung, Loss to Follow-up, oder Tod Beobachtung ^h : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse	128 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2013–10/2020 Datenschnitte ⁱ : ▪ primäre Analyse: 30.05.2016 ▪ finale Analyse: 01.10.2020	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, Gesundheitszustand, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Olaparib vs. Placebo						
Studie 19	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv ^b eines high-grade serösen Ovarial- karzinoms, die auf die vorangehende platin- haltige Chemotherapie angesprochen ^j haben, mit ECOG-PS ≤ 2	Olaparib (N = 136) Placebo (N = 129)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST ^g , Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung Beobachtung ^h : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse	82 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Israel, Kanada, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Ukraine, USA und Vereinigtes Königreich 08/2008–05/2016 Datenschnitte ⁱ : ▪ primäre Analyse: 30.06.2010 ▪ finale Analyse: 09.05.2016	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezo- gene Lebensqualität, UEs
SOLO2	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv ^b eines BRCA- mutierten high-grade serösen oder endometrioiden Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben ^k , mit ECOG-PS ≤ 1	Hauptkohorte^l Olaparib (N = 196) Placebo (N = 99)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zu einer Krankheitsprogression gemäß RECIST ^g , Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung Beobachtung ^h : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse	Hauptkohorte 119 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich 08/2013–02/2020 Datenschnitte ⁱ : ▪ primäre Analyse: 19.09.2016 ▪ finale Analyse: 03.02.2020	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezoge- ne Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. definiert als Krankheitsprogression später als 6 Monate nach letzter Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie</p> <p>c. high-grade (oder Grad 3) seröse oder high-grade vorwiegend seröse Histologie oder eine bekannte BRCA-Keimbahnmutation</p> <p>d. komplettes oder partielles Ansprechen und entweder einen CA-125-Spiegel im Normbereich oder eine mindestens 90-prozentige Reduktion des CA-125-Spiegels, stabil für mindestens 7 Tage</p> <p>e. 203 Patientinnen wurden dabei in die Kohorte gBRCAmut und 350 Patientinnen in die Kohorte non-gBRCAmut eingeschlossen. Die Einteilung in diese Kohorten ist für den indirekten Vergleich nicht relevant.</p> <p>f. festgestellt durch CT / MRT gemäß RECIST 1.1 und / oder durch zusätzliche diagnostische Tests (z. B. histologisch / zytologisch, Ultraschall, Endoskopie, PET) und / oder durch eindeutige klinische Anzeichen und Symptome unabhängig von nicht malignen oder iatrogenen Ursachen</p> <p>g. Im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers konnten die Patientinnen weiter mit der Studienmedikation behandelt werden, so lange sie von der Behandlung profitierten und keine anderen Abbruchgründe vorlagen.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. weitere Angaben zu den Datenschnitten und deren Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 9 zu finden</p> <p>j. komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST 1.1 und / oder eine gegenüber dem letzten Wert vor Behandlungsbeginn mindestens 50-prozentige Reduktion des CA-125-Spiegels bestätigt nach 28 Tagen</p> <p>k. komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST 1.1 oder keine Krankheitsanzeichen, wenn der Chemotherapie eine optimale zytoreduktive Operation vorausging und keinen Hinweis auf einen steigenden CA-125-Spiegel</p> <p>l. Neben der Hauptkohorte existiert noch eine chinesische Kohorte mit 32 Patientinnen, die nicht berücksichtigt wird, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen zu erwarten sind (siehe Dossierbewertung A18-36 [38]).</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; gBRCAmut: Keimbahn-BRCA-Mutation; non-gBRCA-mut: BRCA ohne Keimbahn-Mutation; CA-125: Cancer-Antigen-125; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; gBRCAmut: BRCA-Keimbahnmutation; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen; PET: Positronenemissionstomografie; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Niraparib vs. Placebo		
NOVA	Niraparib 300 mg (3 x 100 mg), oral, 1-mal täglich immer zur selben Tageszeit, vorzugsweise am Morgen Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen: Bei Toxizität waren bis zu 2 Dosisreduzierungen (Minimaldosis pro Tag = 100 mg) und Therapieunterbrechungen bis zu 28 Tagen erlaubt.	Placebo, oral, 1-mal täglich immer zur selben Tageszeit, vorzugsweise am Morgen
Vorbehandlung		
Erforderlich:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 platinbasierte Vortherapien (nicht notwendigerweise sequenziell) <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorletzte platinbasierte Chemotherapie (ausschlaggebend für die Definition als platinsensitiv): <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechen der Patientin auf die Therapie mit komplettem oder partiellem Ansprechen - Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Dosis der platinbasierten Therapie ▫ letzte platinbasierte Chemotherapie mit ≥ 4 Zyklen: <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechen der Patientin auf die Therapie mit komplettem oder partiellem Ansprechen - nach der letzten Behandlung ein CA-125 im Normbereich oder eine ein CA-125-Reduktion über 90 % während der Therapie, welche über 7 Tage stabil war - keine messbare Läsion > 2 cm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 		
Nicht erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aszitesdrainage während 2 Zyklen der letzten Chemotherapie ▪ ≤ 1 Woche vor Studienbeginn: palliative Radiotherapie, die innerhalb einer Woche > 20 % des Knochenmarks umfasst ▪ PARP-Inhibitoren 		
Begleitbehandlung		
Erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide in stabiler Dosierung, falls die Therapie ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn initiiert wurde ▪ Palliative Radiotherapie bei kleinen, bereits existierenden Metastasen, die nicht auf lokale oder systemische Analgetika ansprechen. ▪ Prophylaktische Zytokine^a 		
Nicht erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapie, Hormontherapie (Hormonersatztherapie akzeptabel) ▪ Vakzine ▪ Medikamente, die das korrigierte QT-Intervall verlängern 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Olaparib vs. Placebo		
Studie 19	Olaparib 400 mg, oral, 2-mal täglich als Hartkapsel (Tagesgesamtdosis: 800 mg), mindestens 1 Stunde nach und 2 Stunden vor dem Essen	Placebo 400 mg, oral, 2 mal täglich als Hartkapsel (Tagesgesamtdosis: 800 mg), mindestens 1 Stunde nach und 2 Stunden vor dem Essen
Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Toxizität möglich ^b . Dosiserhöhungen nach vorheriger Reduktion waren nicht erlaubt		
Vorbehandlung		
Erforderlich:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 platinbasierte Chemotherapien (nicht notwendigerweise sequenziell) <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorletzte platinhaltige Chemotherapie ausschlaggebend für Definition als platinsensitiv mit Krankheitsprogression ≥ 6 Monate nach letzter Dosis der platinhaltigen Chemotherapie ▫ letzte platinhaltige Chemotherapie mit ≥ 4 Zyklen und partiellem oder komplettem Ansprechen; letzte Dosis innerhalb 8 Wochen vor Studieneinschluss 		
Nicht erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARP-Inhibitoren 		
Begleitbehandlung		
Erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide sowie Bisphosphonate bei Knochenerkrankungen, jeweils in stabiler Dosis bei Start der Einnahme mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ palliative Radiotherapie für bereits zuvor bestehende kleine Bereiche schmerzhafter Knochenmetastasen, die nicht mit lokalen oder systemischen Analgetika behandelt werden können, so lange kein Hinweis auf Krankheitsprogression ▪ Antiemetika, Antidiarrhoika (nicht routinemäßig prophylaktisch) ▪ Warfarin, subkutanen Heparin 		
Nicht erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapien, Immuntherapie, Hormontherapie (Hormonersatztherapie ist akzeptabel) oder andere neuartige Mittel ▪ G-CSF / GM-CSF und Erythropoietin-Prophylaxe im 1. Behandlungszyklus ▪ potente CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise -Induktoren, sowie Medikamente, pflanzliche Präparate oder Lebensmittel (bspw. Grapefruitsaft, Sternfrucht) mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
SOLO2	Olaparib 300 mg, oral, 2-mal täglich als Filmtablette (Tagesgesamtdosis: 600 mg), zur gleichen Tageszeit, in 12 Stunden Abstand	Placebo 300 mg, oral, 2-mal täglich als Filmtablette (Tagesgesamtdosis: 600 mg), zur gleichen Tageszeit, in 12 Stunden Abstand
<p>Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Toxizität möglich^b</p> <p>Vorbehandlung Erforderlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 platinbasierte Chemotherapien (nicht notwendigerweise sequenziell) <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorletzte platinhaltige Chemotherapie ausschlaggebend für Definition als platinsensitiv mit Krankheitsprogression ≥ 6 Monate nach letzter Dosis der platinhaltigen Chemotherapie ▫ letzte platinhaltige Chemotherapie mit ≥ 4 Zyklen und partiellem oder komplettem Ansprechen; letzte Dosis innerhalb 8 Wochen vor Randomisierung <p>Nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PARP-Inhibitoren ▪ Bevacizumab begleitend zur letzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss <p>Begleitbehandlung Erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide zur Symptomkontrolle bei Hirnmetastasen sowie Bisphosphonate oder Denosumab bei Knochenerkrankungen, jeweils in stabiler Dosis bei Start der Einnahme mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ palliative Radiotherapie zur Schmerzbehandlung von bereits bei Studienbeginn bestehenden Knochenmetastasen, so lange kein Hinweis auf Krankheitsprogression ▪ Antiemetika, Antidiarrhoika ▪ G-CSF bei febriler Neutropenie ▪ Warfarin, subkutan Heparin <p>Nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapie, andere Krebstherapie, Immuntherapie, Hormontherapie (Hormonersatztherapie akzeptabel), Radiotherapie, biologische Therapie oder andere neuartige Wirkstoffe und Prüfpräparate ▪ potente CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise -Induktoren, sowie Medikamente, pflanzliche Präparate oder Lebensmittel mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität <p>a. diese waren nur während des 1. Zyklus nicht erlaubt, danach nach den lokalen Leitlinien erlaubt b. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichungen zu den Anforderungen der Fachinformationen vorgenommen.</p> <p>CA: Cancer Antigen; CYP: Cytochrom P450; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor; PARP: Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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 in 2 Kohorten zugeteilt (mit BRCA-Keimbahnmutationen [gBRCAmut, N = 203] und ohne

BRCA-Keimbahnmutationen [non-gBRCAmut, N = 350]). Die Einteilung in diese Kohorten ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3.1). Zum Einschluss in die Studie sollten die Patientinnen einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] zwischen 0 und 1) vorweisen.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate / > 12 Monate), Ansprechen während der letzten platinhaltigen Chemotherapie (komplett oder partiell) und der Anwendung von Bevacizumab in Verbindung mit dem vorletzten oder letzten platinhaltigen Therapieregime (ja / nein).

Die Behandlung mit Niraparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus [23]. Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität waren in der Studie erlaubt. Zum primären Datenschnitt (30.05.2016) fanden diese bei 73 % der Patientinnen statt. Entsprechende Angaben zum finalen Datenschnitt (01.10.2020) liegen nicht vor.

Die Behandlung mit Niraparib erfolgte bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Krankheitsprogression konnte in der Studie NOVA nach 3 Kriterien festgestellt werden: Gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1), anderen diagnostischen Tests (z. B. histologisch / zytologisch, Ultraschall, Endoskopie, Positronenemissionstomografie) oder durch eindeutige klinische Anzeichen und Symptome. 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.

Patientinnen konnten nur im Notfall entblindet werden, um adäquat auf unerwünschte Ereignisse (UEs) zu reagieren, oder wenn sie an einer weiteren Studie zu Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-(PARP)-Inhibitoren teilnehmen wollten. Eine Entblindung aus anderen Gründen, auch zur Festlegung der Folgetherapie bei Progress, war gemäß Angaben des pU laut Protokoll (bis zum Amendment 8 im Jahr 2019) nur mit anschließendem Studienausschluss möglich. Nach Therapieabbruch lag die Entscheidung über Folgetherapien im Ermessen der Ärztin oder des Arztes. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es keine weiteren Vorgaben. Ein Wechsel zur Behandlung mit Niraparib für Patientinnen unter Placebo war nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war progressionsfreies Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und 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 platin sensitiven 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. Die Patientinnen sollten zu Studienbeginn einen guten bis eingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0 bis 2) vorweisen.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der letzten Dosis der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate / > 12 Monate), dem objektiven Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett oder partiell) und nach jüdischer Abstammung (ja / nein; aufgrund einer in dieser Population erhöhten BRCA-Mutationsprävalenz).

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus [47].

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.

Nach Therapieabbruch lag die Entscheidung über Folgetherapien im Ermessen der Ärztin oder des Arztes. Zur Entscheidung über Folgetherapien oder bei Sicherheitsbedenken konnten Patientinnen nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 individuell auf Anfrage beim Sponsor entblindet werden. Ein Wechsel vom Placeboarm nach Progression der Erkrankung zu einer Behandlung mit Olaparib war nicht erlaubt. Olaparib war jedoch zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in einigen Studienzentren bereits verfügbar, sodass es dennoch dazu kam, dass einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie war PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, 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 platin sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade serösen

oder nicht serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten. Einschlusskriterium bezüglich Allgemeinzustand der Patientinnen war in der Studie SOLO2 ein ECOG-PS zwischen 0 und 1.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie (komplett oder partiell) und nach der Zeit bis Krankheitsprogression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss (> 6 bis 12 Monate / > 12 Monate).

In China gab es eine später gestartete und dadurch separat untersuchte Kohorte (chinesische Kohorte [N = 32]) mit gleichem Studienprotokoll. Diese Kohorte wird nicht berücksichtigt, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen zu erwarten sind (siehe Nutzenbewertung A18-36 [38]).

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus [47].

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.

Wie in der Studie 19 lag nach Therapieabbruch die Entscheidung über Folgetherapien im Ermessen der Ärztin oder des Arztes. Zur Entscheidung über Folgetherapien nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 mit kommerziell verfügbarem Olaparib oder mit einem PARP-Inhibitor im Rahmen einer anderen Studie konnten Patientin und Ärztin bzw. Arzt entblindet werden. Ein Wechsel vom Placeboarm nach Progression der Erkrankung zu einer Behandlung mit Olaparib war nicht erlaubt. Olaparib war jedoch – wie auch während der Durchführung von Studie 19 – in einigen Studienzentren verfügbar, sodass es dennoch dazu kam, dass einige Patientinnen aus dem Placeboarm als Folgetherapie Olaparib erhielten.

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

2.3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Niraparib vs. Placebo	
NOVA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Entblindung oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	8 Wochen (± 2 Wochen) nach letzter Dosis der Studienmedikation
Symptomatik (FOSI)	8 Wochen (± 2 Wochen) nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine Nachbeobachtung nach letzter Gabe der Studienmedikation
SUEs	30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation
Olaparib vs. Placebo	
Studie 19	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse
Morbidität	
Symptomatik (FOSI)	bis zur Krankheitsprogression ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O)	bis zur Krankheitsprogression ^a
Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
SOLO2	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, oder finaler Überlebenszeitanalyse
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	über insgesamt 24 Monate oder bis zum Datenschnitt der primären Analyse
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O)	über insgesamt 24 Monate oder bis zum Datenschnitt der primären Analyse
Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^b
<p>a. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mit Amendment 4 des Protokolls (02.11.2010) basierend auf den Ergebnissen des primären Datenschnitts nicht länger als notwendig erachtet.</p> <p>b. Nur spezifische UEs (myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie / weitere Neubildungen) wurden unbegrenzt über das Behandlungsende hinaus beobachtet.</p>	

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI: FACT Ovarian Symptom Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten in den Studien NOVA und Studie 19 und SOLO2 sind für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden.

In der Studie SOLO2 wurden allerdings zumindest die spezifischen UEs myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie und neue primäre Malignome neben dem Gesamtüberleben unbegrenzt beobachtet. Zudem wurden in dieser Studie die patientenberichteten Endpunkte über den Behandlungsabbruch hinaus bis zu 24 Monate nachbeobachtet.

In der NOVA-Studie ergab sich gemäß den Angaben des pU für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich folgender Sachverhalt: nach Vorgabe des Studienprotokolls war bis zum Amendment 8 im Jahr 2019 eine Entblindung nach Krankheitsprogression zur Abklärung der Folgetherapie lediglich durch einen Rückzug der Einwilligungserklärung der Patientin möglich. Hierdurch kam es zu einem hohen Anteil an Patientinnen, die ohne weitere Beobachtung aus der Studie ausgeschieden sind, sodass auch die Nachbeobachtung für den Endpunkt Gesamtüberleben unvollständig ist (betrifft 14 % der Studienpopulation). Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.3.2.3 Datenschnitte

Tabelle 9 zeigt für die im indirekten Vergleich verwertbaren Endpunkte die herangezogenen Datenschnitte der Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung im Abgleich mit dem vorangegangenen Nutzenbewertung [10,11].

Tabelle 9: Eingeschlossene Datenschnitte in der vorangegangenen und der aktuellen Nutzenbewertung – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib

Vergleich Studie	Eingeschlossene Datenschnitte in der vorangegangenen Nutzenbewertung [10,11]		Eingeschlossene Datenschnitte in der vorliegenden Nutzenbewertung ^a	
	Gesamtüberleben	UEs	Gesamtüberleben	UEs
Niraparib vs. Placebo				
NOVA	30.05.2016 ^b	30.05.2016 ^b	01.10.2020^{c, d}	01.10.2020^c
Olaparib vs. Placebo				
Studie 19	09.05.2016 ^e	09.05.2016 ^e	09.05.2016 ^e	09.05.2016 ^e
SOLO2	19.09.2016 ^f	19.09.2016 ^f	03.02.2020^g	19.09.2016 ^h
<p>a. In den Fällen, in denen gegenüber der vorangegangenen Nutzenbewertung ein neuer Datenschnitt verwendet wurde, ist das Datum fett markiert.</p> <p>b. primäre Analyse der NOVA-Studie; durchgeführt nach dem Versterben von 17 % der Patientinnen</p> <p>c. finale Analyse der NOVA-Studie; durchgeführt nach dem Versterben von ≥ 66 % der Patientinnen</p> <p>d. Da die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt potenziell hoch verzerrt sind (siehe Abschnitt 2.4.2) ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs insgesamt nicht erfüllt. Daher werden zusätzlich auch die potenziell niedrig verzerrten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben basierend auf dem primären Datenschnitt (30.05.2016) herangezogen.</p> <p>e. finaler Datenschnitt der Studie 19; durchgeführt nach dem Versterben von 79 % der Patientinnen</p> <p>f. primäre Analyse der SOLO2-Studie; durchgeführt nach dem Versterben von 24 % der Patientinnen.</p> <p>g. finale Analyse der SOLO2-Studie; durchgeführt nach dem Versterben von 61 % der Patientinnen</p> <p>h. primäre Analyse der SOLO2-Studie; für die finale Analyse der Studie SOLO2 liegen keine öffentlich verfügbaren und verwertbaren Ergebnisse zu UEs vor.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

NOVA

Für die Studie NOVA legt der pU gemäß Befristungsaufgabe des G-BA Ergebnisse für den finalen Datenschnitt vor (01.10.2020). Diese finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem ca. 66 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen verstorben waren. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts werden für die Nutzenbewertung primär herangezogen. Da die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt jedoch potenziell hoch verzerrt sind (siehe Abschnitt 2.4.2), wird die Mindestanforderung an die Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.3.4). Daher werden für den Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich auch die potenziell niedrig verzerrten Ergebnisse basierend auf dem primären Datenschnitt (30.05.2016) herangezogen. Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser für den Endpunkt Gesamtüberleben primär die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 30.05.2016 heranzieht. Diese stellen aus seiner Sicht die beste verfügbare Evidenz dar. Zwar führt der pU zusätzlich einen indirekten Vergleich basierend auf dem finalen Datenschnitt der Studie NOVA durch, jedoch schätzt er die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (ITT-Analyse) für den finalen Datenschnitt der Studie NOVA grundsätzlich „aufgrund von massivem Confounding“ durch den Einsatz von PARP-Inhibitoren im Placeboarm als nicht aussagekräftig und selbst nach Adjustierung als nur bedingt interpretierbar ein.

Studie 19

Für die Studie 19 wird wie bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (09.05.2016) herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

SOLO2

Für die Studie SOLO2 liegen neben Ergebnissen aus dem primären Datenschnitt (19.09.2016), der in der vorangegangenen Nutzenbewertung herangezogen wurde, auch Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für den finalen Datenschnitt (03.02.2020) vor [45]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben daher auf Ergebnisse des finalen Datenschnitts zurückgegriffen. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden die Ergebnisse des primären Datenschnitts herangezogen, da keine verwertbaren Daten zum finalen Datenschnitt vorliegen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.3.2.4 Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Niraparib		Studien mit Olaparib			
	NOVA		Studie 19		SOLO2	
	Niraparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
	N ^a = 372	N ^a = 181	N ^a = 136	N ^a = 129	N ^a = 196	N ^a = 99
Alter [Jahre]						
MW (SD)	60 (10)	60 (10)	59 (11)	59 (10)	57 (9)	57 (9)
Abstammung, n (%)						
weiß	324 (87)	156 (86)	130 (96)	126 (98)	173 (88)	91 (92)
nicht weiß	48 (13)	25 (14)	6 (4)	3 (2)	23 (12)	8 (8)
Region, n (%)						
Europa	k. A. ^b	k. A. ^b	95 (70)	89 (69)	114 (58)	62 (63)
andere	k. A. ^b	k. A. ^b	41 (30)	40 (31)	82 (42)	37 (37)
gBRCA-Mutation, n (%)						
ja	138 (37,1)	65 (35,9)	53 (39,0) ^c	43 (33,3) ^c	193 (98,5) ^d	99 (100) ^d
nein	234 (62,9)	116 (64,1)	78 (57,4)	80 (62,0)	2 (1,0)	0 (0)
fehlend / unbekannt	0 (0)	0 (0)	5 (3,7)	6 (4,7)	1 (0,5)	0 (0)
Histologie, n (%)						
serös	332 (89,2)	169 (93,4)	136 (100)	129 (100)	183 (93,4)	86 (86,9)
nicht serös	23 (6,2)	7 (3,9)	0 (0)	0 (0)	12 (6,1)	13 (13,1)
fehlend / unbekannt	17 (4,6)	5 (2,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
primäre Tumorlokalisation, n (%)						
Ovarien	314 (84,4)	149 (82,3)	119 (87,5)	109 (84,5)	162 (82,7)	86 (86,9)
Eileiter	27 (7,3)	17 (9,4)	3 (2,2)	3 (2,3)	13 (6,6)	4 (4,0)
primäres Peritoneum	31 (8,3)	14 (7,7)	14 (10,3)	16 (12,4)	18 (9,2)	9 (9,1)
andere	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	2 (1,0)	0 (0)
fehlend / unbekannt	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	3,7 (2,4)	3,8 (2,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Niraparib		Studien mit Olaparib			
	NOVA		Studie 19		SOLO2	
	Niraparib N ^a = 372	Placebo N ^a = 181	Olaparib N ^a = 136	Placebo N ^a = 129	Olaparib N ^a = 196	Placebo N ^a = 99
Anzahl vorangehender Chemotherapien, n (%)						
1	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	225 (60,5)	107 (59,1)	60 (44,1)	63 (48,8)	108 (55,1)	60 (60,6)
≥ 3	146 (39,2)	73 (40,3)	76 (55,9)	66 (51,2)	87 (44,4)	39 (39,4)
fehlend / unbekannt	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Anzahl vorangehender platinhaltiger Chemotherapien, n (%)						
1	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	253 (68,0)	124 (68,5)	76 (55,9)	84 (65,1)	110 (56,1)	62 (62,6)
≥ 3	118 (31,7)	56 (30,9)	60 (44,1)	45 (34,9)	85 (43,4)	37 (37,4)
fehlend / unbekannt	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)						
0	251 (67,5)	126 (69,6)	110 (80,9)	95 (73,6)	162 (82,7)	77 (77,8)
1	121 (32,5)	55 (30,4)	23 (16,9)	30 (23,3)	32 (16,3)	22 (22,2)
2	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)
fehlend / unbekannt	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	2 (1,6)	2 (1,0)	0 (0)
FIGO-Stadium bei Diagnose, n (%)						
Stadium 0	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stadium I ^e	14 (3,8)	11 (6,1)	3 (2,2)	4 (3,1)	6 (3,1)	2 (2,0)
Stadium II ^f	31 (8,3)	4 (2,2)	11 (8,1)	8 (6,2)	17 (8,7)	6 (6,1)
Stadium III ^g	268 (72,0)	132 (72,9)	103 (75,7)	98 (76,0)	142 (72,4)	79 (79,8)
Stadium IV	58 (15,6)	33 (18,2)	17 (12,5)	17 (13,2)	29 (14,8)	12 (12,1)
fehlend / unbekannt	0 (0)	1 (0,65)	2 (1,5)	2 (1,6)	2 (1,0)	0 (0)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Niraparib		Studien mit Olaparib			
	NOVA		Studie 19		SOLO2	
	Niraparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
	N ^a = 372	N ^a = 181	N ^a = 136	N ^a = 129	N ^a = 196	N ^a = 99
Tumorgrad ^h , n (%)						
G1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G2	16 (4,3)	10 (5,5)	36 (26,5)	34 (26,4)	16 (8,2)	6 (6,1)
G3	121 (32,5)	67 (37,0)	97 (71,3)	89 (69,0)	167 (85,2)	85 (85,9)
G4	k. A.	k. A.	2 (1,5)	4 (3,1)	5 (2,6)	3 (3,0)
low-grade	3 (0,8)	1 (0,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
high-grade	200 (53,8)	90 (49,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nicht beurteilbar	15 (4,0)	8 (4,4)	1 (0,7)	2 (1,6)	7 (3,6)	5 (5,1)
fehlend / unbekannt	17 (4,6)	5 (2,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Zeit bis Progression nach vorletzter platinhaltiger Chemotherapie, n (%)						
6–12 Monate	144 (38,7)	70 (38,7)	53 (39,0)	54 (41,9)	79 (40,3)	40 (40,4)
≥ 12 Monate	228 (61,3)	111 (61,3)	83 (61,0)	75 (58,1)	117 (59,7)	59 (59,6)
objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie, n (%)						
komplett	188 (50,5)	93 (51,4)	57 (41,9)	63 (48,8)	91 (46,4)	47 (47,5)
partiell	184 (49,5)	88 (48,6)	79 (58,1)	66 (51,2)	105 (53,6)	52 (52,5)
Vorangehende zytoreduktive Operation, n (%)						
ja	k. A.	k. A.	44 (32,4)	40 (31,0)	18 (9,2) ⁱ	10 (10,1) ⁱ
nein	k. A.	k. A.	92 (67,6)	89 (69,0)	178 (90,8)	89 (89,9)
Therapieabbruch, n (%)	341 (92,9) ^j	173 (96,6) ^j	117 (86,0)	127 (98,4)	152 (78) ^k	91 (92) ^k
Studienabbruch ^l , n (%)	308 (83,9) ^j	153 (85,5) ^j	97 (71,3)	103 (79,8)	127 (64,8 ^m) ⁿ	73 (73,7 ^m) ⁿ

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Niraparib		Studien mit Olaparib			
	NOVA		Studie 19		SOLO2	
	Niraparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
	N ^a = 372	N ^a = 181	N ^a = 136	N ^a = 129	N ^a = 196	N ^a = 99
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Niraparib: USA und Kanada: 149 (40,1 %); Westeuropa, Australasien und Israel: 211 (56,7 %); Osteuropa, Lateinamerika und Asien: 12 (3,2 %); Placebo: USA und Kanada: 72 (39,8 %); Westeuropa, Australasien und Israel: 103 (56,9 %); Osteuropa, Lateinamerika und Asien: 6 (3,3 %)</p> <p>c. entweder basierend auf Messung mittels Tests der Unternehmen Myriad bzw. Foundation Medicine oder basierend auf den Angaben im Prüfbogen zu Studienbeginn</p> <p>d. bestätigt mittels lokaler Messung oder mittels Test des Unternehmens Myriad</p> <p>e. zusammengesetzt aus den Stadien I, IA, IB und IC (in der Studie 19 gab es nur Stadium IB und IC)</p> <p>f. zusammengesetzt aus den Stadien II, IIA, IIB, IIC</p> <p>g. zusammengesetzt aus den Stadien III, IIIA, IIIB, IIIC</p> <p>h. Zum Tumorgading wurden unterschiedliche Systeme verwendet. Aus den Studienunterlagen lassen sich keine dezidierten Angaben zu den verwendeten Gradingssystemen entnehmen.</p> <p>i. Vorangehend bedeutet für Studie SOLO2, dass die zytoreduktive Operation nach dem letzten Progress und vor Randomisierung war.</p> <p>j. Eigene Berechnung, bezogen auf der Anzahl der behandelten Patientinnen (367 im Niraparib-Arm und 179 im Placeboarm); Angaben zum finalen Datenschnitt 01.10.2020.</p> <p>k. Angaben zum finalen Datenschnitt (03.02.2020 [45]).</p> <p>l. einschließlich Studienabbruch aufgrund von Tod</p> <p>m. eigene Berechnung</p> <p>n. Angaben für den finalen Datenschnitt (03.02.2020 [42]), es handelt sich überwiegend um Todesfälle (110 Patientinnen im Olaparibarm und 60 Patientinnen im Placeboarm); zum primären Datenschnitt (19.09.2016) hatten 55 (28,1 %) Patientinnen im Olaparib-Arm und 37 (37,4 %) im Placeboarm die Studie abgebrochen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; gBRCA: BRCA-Keimbahnmutation; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>						

Die Charakteristika der Patientinnen sind zwischen den Armen der einzelnen Studien jeweils hinreichend ausgewogen. Die Patientinnen waren in allen 3 Studien im Mittel ca. 59 Jahre alt, überwiegend weißer Abstammung und hatten einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0 oder 1). Der primäre Tumor der Patientinnen war mehrheitlich ovarial und bei Diagnose im Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique-(FIGO)-Stadium III.

Unterschiede in den Charakteristika ergeben sich aus den Einschlusskriterien für den BRCA-Mutationsstatus. So wurden in die Studie SOLO2 nur Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation eingeschlossen, wohingegen Patientinnen der Studien NOVA und Studie 19 überwiegend keine BRCA-Keimbahnmutation aufwiesen. Da die Zulassung von Niraparib und Olaparib unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus ist, bleibt dies jedoch ohne Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Ein auffälliger Unterschied zeigt sich auch im Hinblick auf den Tumorgrad. Diese Unterschiede werden in der Ähnlichkeitsprüfung der Dossierbewertung A19-88 [10] ausführlich diskutiert (siehe dort Abschnitt 2.3.3). Sie stellen jedoch die Eignung der Studien für den Einschluss in den indirekten Vergleich nicht infrage.

2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkompator
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Studien mit Niraparib	Niraparib	Placebo
NOVA	N = 372	N = 181
Datenschnitt 30.05.2016		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	8,2 [3,7; 15,2]	5,4 [3,5; 8,7]
Mittelwert (SD)	9,9 (6,9)	7,0 (5,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	15,9 [13,0; 20,7]	15,0 [12,5; 19,2]
Mittelwert (SD)	16,3 (6,1)	15,3 (6,1)
Morbidität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben	
Nebenwirkungen	k. A.	
Datenschnitt 01.10.2020		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	32,3 [k. A.; k. A.]	33,4 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	
Morbidität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben	
Nebenwirkungen	k. A.	
Studien mit Olaparib		
Studie 19	N = 136	N = 129
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	8,7 [0,1; 85,7]	4,6 [1,1; 83,9]
Mittelwert (SD)	20,0 (24,7)	7,1 (9,6)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a	
Nebenwirkungen	k. A.	

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkompator
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
SOLO2	N = 196	N = 99
Datenschnitt 19.09.2016		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	19,3 [0,23; 34,7]	5,6 [0,9; 31,5]
Mittelwert (SD)	17,4 (9,8)	9,0 (8,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	25,3 [k. A.; k. A.]	25,1 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)		k. A.
Morbidität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a	
Nebenwirkungen		k. A.
Datenschnitt 03.02.2020		
Behandlungsdauer [Monate]		k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben; Median [Min; Max]	66,0 [k. A.; k. A.]	64,8 [k. A.; k. A.]
Morbidität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a	
Nebenwirkungen		k. A.
a. siehe Erklärung in den Abschnitten 2.4.1 und 2.4.2		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Zwischen den Behandlungsarmen der Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 bestanden in der vorangegangenen Nutzenbewertung bereits Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungsdauern (siehe Dossierbewertung A19-88 [10]). Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren in allen Studien auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen. Für die nun relevanten finalen Datenschnitte der Studien NOVA (01.10.2020) und SOLO2 (03.02.2020) liegen keine Angaben zur medianen und mittleren Behandlungsdauer vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Unterschiede zwischen den Studienarmen bei den späteren Datenschnitten größer geworden sind, da bereits zum Zeitpunkt des jeweils früheren Datenschnitts in beiden Studien nur noch sehr wenige Patientinnen im Placeboarm (im Vergleich zum Interventionsarm) unter Behandlung waren (siehe [32]).

Für die Endpunkte, deren Nachbeobachtung an die Behandlungsdauer gekoppelt war (siehe Tabelle 8) wird angenommen, dass zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer besteht.

2.3.2.6 Folgetherapien

Für die Folgetherapien zum Zeitpunkt der primären Datenschnitte der Studien NOVA (30.05.2016) und SOLO2 (19.09.2016) sowie zum finalen Datenschnitt der Studie 19 (09.05.2016) wird auf Anhang B der Dossierbewertung A19-88 [10] verwiesen. Hier war nach Therapieabbruch in allen eingeschlossenen Studien Chemotherapie die mit Abstand häufigste Folgetherapie. Für die gegenüber der vorangegangenen Nutzenbewertung neuen Datenschnitte der Studien NOVA (01.10.2020) und SOLO2 (03.02.2020) liegen ausschließlich Angaben zur Gabe von PARP-Inhibitoren (für die Studie NOVA auch nur für den Placeboarm) als Folgetherapie vor (siehe Anhang D), sodass eine umfassende Bewertung der Folgetherapien nicht möglich ist. Dies ist insbesondere kritisch, da die Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilt werden kann (siehe Abschnitt 2.3.3). Die Konsequenzen, die sich aus der Gabe von PARP-Inhibitoren als Folgetherapie im Placeboarm ergeben, werden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.3.3 Untersuchung der zentralen Annahmen für den indirekten Vergleich

Allen adjustierten indirekten Vergleichen und Netzwerk Metaanalysen liegen 3 zentrale Annahmen zugrunde, die eine Prüfung erfordern [48]: die Ähnlichkeitsannahme, die Homogenitätsannahme und die Konsistenzannahme.

Da sich der Studienpool in der vorliegenden Nutzenbewertung gegenüber der Bewertung in der vorangegangenen Nutzenbewertung [10,11] nicht geändert hat, wird für die Ausführungen zur Untersuchung der zentralen Annahmen auf die Nutzenbewertung A19-88 verwiesen [10] und hier nur noch die zusammenfassende Einschätzung wiedergegeben.

Untersuchung der Ähnlichkeit der Studien

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 zeigt bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen sowie der Studiendurchführung (Behandlungs- und Beobachtungsdauer, Ähnlichkeit des Brückenkomparators Placebo) keine größeren Unterschiede (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.3.3 der Dossierbewertung A19-88 [10]). Hinsichtlich der eingesetzten Folgetherapien ist eine Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien für die neu verfügbaren Datenschnitte der Studien NOVA und SOLO2 nicht möglich, da dazu nur rudimentäre Angaben vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.2.6). Die Studien werden dennoch für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo als hinreichend ähnlich angesehen.

Auf Endpunktebene gibt es Unterschiede in der Nachbeobachtung zwischen den Studien NOVA und SOLO2 für den Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala

(VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) sowie für die spezifischen UEs akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom (MDS) (siehe Tabelle 8). Für diese Endpunkte liegen somit keine verwertbaren Daten für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib vor. Für weitere Endpunkte ergeben sich Probleme hinsichtlich der Endpunktverfügbarkeit oder der für den indirekten Vergleich ausreichenden Ergebnissicherheit (ggf. auch zusätzlich zu den Unterschieden in der Nachbeobachtung; siehe dazu Abschnitte 2.4.1 sowie 2.4.2).

Für die für den indirekten Vergleich verwertbaren Endpunkte wird geprüft, ob unterschiedliche Beobachtungszeiten eine Rolle für den adjustierten indirekten Vergleich spielen. Sofern zeitadjustierte Analysen (Effektmaß Hazard Ratio [HR]) vorliegen und keine Heterogenität zwischen den Olaparibstudien beobachtet wird, wird davon ausgegangen, dass diese Unterschiede akzeptabel sind.

Der pU äußert sich nicht explizit zur Untersuchung der Ähnlichkeit der von ihm eingeschlossenen Studien (siehe Abschnitt 2.3, Studienpool des pU).

Untersuchung der Homogenitätsannahme

Für die beiden eingeschlossenen Studien zu Olaparib erfolgte eine Prüfung auf Heterogenität im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung für die Dossierbewertung A18-36 [38]. Dabei wurde für die Ergebnisse der bewerteten Endpunkte keine bedeutsame Heterogenität festgestellt. Für die Niraparib-Kante war eine Untersuchung der Homogenität nicht notwendig, da nur 1 Studie vorlag.

Untersuchung der Konsistenzannahme

Der pU gibt an, dass keine Untersuchung der Konsistenz zwischen direkten und indirekten Vergleichen möglich ist, da keine direkt vergleichenden Studien vorlagen. Diese Einschätzung wird geteilt. Das Fehlen der Konsistenzuntersuchung wird bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit berücksichtigt.

2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib

Studie	Verblindung						
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Niraparib vs. Placebo							
NOVA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Olaparib vs. Placebo							
Studie 19	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	hoch
SOLO2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a. hoher Anteil an Patientinnen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung in der gesamten Studienpopulation (Olaparib: 35,3 %, Placebo: 24,0 %)							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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. Dies entspricht für alle 3 eingeschlossenen Studien der Einschätzung des pU.

Allgemeine Anmerkung zur Ergebnissicherheit im indirekten Vergleich

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf [19]. Ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen mit einer besonders guten methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit einer ausreichenden Ergebnissicherheit, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Der für eine Hochstufung notwendige Aspekt der Konsistenzprüfung ist jedoch hier nicht möglich. Die adjustierten indirekten Vergleiche haben daher eine geringe Ergebnissicherheit und es können maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Liegt im adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Interventions- bzw. der Kontrollbehandlung mit derselben Vergleichsbehandlung (Brückenkomparator) auf einer oder beiden Kanten des Vergleichs jedoch nur eine Studie mit nicht ausreichender qualitativer Ergebnissicherheit, beispielsweise aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials, vor, so wird regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden abgeleitet. Eine ausreichende Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts aus dem indirekten Vergleich besteht in der vorliegenden Datensituation jedoch in den Fällen, in denen

ausreichend große beobachtete Effekte im indirekten Vergleich bestehen, sodass diese nicht allein durch potenzielle Verzerrungen infrage gestellt werden können. Dies wird für die für den indirekten Vergleich verfügbaren Endpunkte überprüft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für die Studie NOVA gibt der pU an, dass die Studienpopulation die Zielpopulation abdeckt und deren demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika erfülle. 85 % der Patientinnen seien kaukasischer Herkunft und in den USA, Kanada, Europa und Israel rekrutiert. 13 der Studienzentren befänden sich in Deutschland. Darüber hinaus konnte der pU keine Einflussfaktoren identifizieren, welche gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NOVA auf den deutschen Versorgungskontext sprächen.

Für die Studien mit Olaparib (Studie 19 und SOLO2) gibt der pU lediglich an, dass sie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
 - Functional Analysis of Cancer Therapy (FACT)-Ovarian Symptom Index (FOSI)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Gesamtscores des FACT – Ovarian (FACT-O)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]- Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - akute myeloische Leukämie (Preferred Term [PT])
 - myelodysplastisches Syndrom (PT)
 - Pneumonitis (PT)

- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.2 der Dossierbewertung A19-88 [10]).

Tabelle 13 zeigt, ob die Endpunkte in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden (ja / nein) und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist (ja / nein).

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (FOSI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O Gesamtscore)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Niraparib vs. Placebo								
NOVA	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
Olaparib vs. Placebo								
Studie 19	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SOLO2	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
indirekter Vergleich durchführbar	nein ^b	nein ^c	nein ^b	nein ^c	nein ^b	ja ^d	nein ^b	nein ^c
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 b. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.4.2 sowie Tabelle 14). c. es liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vor, zur Begründung siehe Fließtext d. aufgrund der Größe des beobachteten Effekts im indirekten Vergleich, ist davon auszugehen, dass dieser nicht allein durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird (siehe Abschnitt 2.4.3). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI: FACT-Ovarian Symptom Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala								

Für die folgenden Endpunkte liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor:

- EQ-5D VAS: Aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungsstrategien (siehe Tabelle 8) sind die Analysen zwischen den Studien NOVA und SOLO2 nicht vergleichbar und können nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.
- FACT-O (Gesamtscore): In der Studie NOVA wurden die Subskalen des FACT-O nicht vollständig erhoben, sondern lediglich die 8 Items zur Berechnung des Symptomscores FOSI. Daher ist ein indirekter Vergleich für den Endpunkt FACT-O insgesamt nicht möglich.
- Für die ausgewählten UEs von besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild (AML und MDS) lagen unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien vor (siehe Tabelle 8), weshalb die Analysen zwischen den Studien NOVA und SOLO2 nicht vergleichbar sind und nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden können. Für das spezifische UE Pneumonitis erübrigt sich aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials und der sehr wenigen Ereignisse die Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs, da jeweils kein ausreichend großer statistisch signifikanter Effekt resultieren kann.
- Zusätzlich ist eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den indirekten Vergleich nicht möglich, weil dem pU für die Olaparib-Studien nicht alle für eine umfassende Auswahl notwendigen Informationen (Ereigniszeitanalysen zu häufigen UEs) zur Verfügung standen. Hierdurch hätte er nur selektiv indirekte Vergleiche basierend auf den Studienergebnissen durchführen können.
- Für die Endpunkte Gesamtüberleben, FOSI, SUEs sowie Abbruch wegen UEs kann kein indirekter Vergleich berechnet werden, da unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts (01.10.2020) der NOVA-Studie die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist (siehe Abschnitte 2.3.4 sowie 2.4.2)

Bewertung der vom pU vorgelegten Analysen zur Korrektur für „Verzerrung durch Cross-over“ zum Endpunkt Gesamtüberleben in der NOVA-Studie

Neben den für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevanten Intention-to-treat-(ITT)-Analysen legt der pU für die Studie NOVA zusätzliche Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Hiermit versucht der pU für eine potenzielle Verzerrung zu adjustieren, die nach seiner Ansicht durch den Therapiewechsel von Placebo auf einen PARP-Inhibitor vorliegt (z. B. Analysen mit der „Inverse Probability of Censoring Weighting“-[IPCW]-Methodik oder Analysen mit Imputationen fehlender Werte zu Folgetherapien). Diese werden in der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt:

- Durch diese Analysen lässt sich der potenziell verzerrende Effekt, der sich im finalen Datenschnitt (01.10.2020) der Studie NOVA maßgeblich durch den hohen Anteil an Studienteilnehmerinnen mit unbekanntem Überlebensstatus (siehe Abschnitt 2.4.2) ergibt, nicht beheben.

- Da der pU keine Angaben dazu macht, welche PARP-Inhibitoren in der Studie NOVA tatsächlich gegeben wurden, ist unklar, ob überhaupt ein Cross-over (bzw. Treatment Switching im Sinne von [49]) vorliegt oder ob es sich bei den eingesetzten PARP-Inhibitoren um eine adäquate Folgetherapie gemäß aktueller Leitlinien [9,50] handelt (siehe Abschnitt 2.4.2).
- Analysemethoden zur Adjustierung von Effektschätzern für ein Treatment Switching sind selbst anfällig für Verzerrungen und es gibt keine validierte statistische Methode, die mit ausreichender Sicherheit die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben in Studien mit einem Therapiewechsel ermöglicht [49].

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in den einzelnen Studien.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (FOSI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O Gesamtscore)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Niraparib vs. Placebo									
NOVA	N	H ^{b, c, d, e}	– ^f	– ^g	– ^f	H ^b	H ^b	N ^h	– ^f
Olaparib vs. Placebo									
Studie 19	H ⁱ	H ^{d, j}	– ^f	– ^g	– ^f	H ^{j, k}	H ^{j, k}	H ^j	– ^f
SOLO 2	N	H ^{d, e}	– ^f	– ^g	– ^f	H ^b	H ^b	N ^h	– ^f

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
b. unvollständige Beobachtungen mit potenziell verzerrendem Einfluss.
c. Da durch das hohe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt (01.10.2020) die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs insgesamt nicht erfüllt ist, werden zusätzlich auch die potenziell niedrig verzerrten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben basierend auf dem primären Datenschnitt (30.05.2016) herangezogen (siehe Tabelle 15).
d. Patientinnen im Interventionsarm konnten nach einem Progress im Ermessen der Ärztin oder des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Niraparib (NOVA) bzw. Olaparib (Studie 19 und SOLO) bekommen. Anzahl der Patientinnen und Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt.
e. Unklarer Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die nach einem Progress Niraparib (NOVA) oder Olaparib (SOLO2) bekamen.
f. es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1)
g. Kein indirekter Vergleich möglich, da auf der Olaparib-Kante nur Daten aus einer potenziell hochverzerrten Studie (Studie 19) vorliegen (in der Studie SOLO2 wurde der Endpunkt nicht ausgewertet)
h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fließtext).
i. hoher Anteil an Patientinnen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung in der gesamten Studienpopulation (Olaparib: 35,3 %, Placebo: 24,0 %)
j. aufgrund des endpunktübergreifenden hohen Verzerrungspotenzials
k. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; großer Unterschied in der medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen dem Interventionsarm (8,6 Monate) und dem Kontrollarm (4,6 Monate)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI: FACT-Ovarian Symptom Index; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials wird nachfolgend separat für die 3 Studien begründet.

NOVA

Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt (01.10.2020) der Studie NOVA ergibt sich insbesondere durch den hohen Anteil an Studienteilnehmerinnen, die für die Datenerhebung zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht mehr zur Verfügung standen. Insgesamt haben 76 Studienteilnehmerinnen (14 % der Studienpopulation) die Studie vorzeitig beendet, ohne dass für diese Patientinnen nachfolgend Informationen zum Überlebensstatus in die Auswertung gingen¹. Durch diese unvollständige Beobachtung kommt es zu fehlenden Daten, die das Verzerrungspotenzial erhöhen, da unklar ist, wie sich die fehlenden Informationen auf die beiden Studienarme verteilen und ob die Verluste zufällig erfolgten (missing completely at random). Die Richtung und das Ausmaß der potenziellen Verzerrung ist daher unklar.

Darüber hinaus ergibt sich in der Studie NOVA das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben durch die Tatsache, dass ein hoher Anteil an Patientinnen im Placeboarm zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts einen PARP-Inhibitor erhalten hat. Gemäß Angaben des pU betrifft dies mindestens 45 Patientinnen (24,9 %). Für weitere 28 % der Patientinnen liegen überhaupt keine Angaben zu Folgetherapien vor. Der pU macht keine Angaben dazu, welche PARP-Inhibitoren konkret die Studienteilnehmerinnen erhalten haben. Damit ist unklar, ob es sich bei den eingesetzten PARP-Inhibitoren um die Studienintervention Niraparib und damit um ein Treatment Switching im Sinne von [49] handelt, das zu einer potenziellen Verzerrung des Behandlungseffekts führen kann, oder um einen anderen, im Anwendungsgebiet zugelassenen PARP-Inhibitor (z. B. Olaparib), der gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen [9,50,51] als adäquate Folgetherapie zu bewerten wäre. Da im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertungen nicht der reine Therapieeffekt der Prüfintervention betrachtet wird, sondern der Effekt der Therapiestrategie, die mit einer Prüfintervention beginnt (im Vergleich zu einer Therapiestrategie ohne das Arzneimittel), sind daher die Ergebnisse unter einer Folgebehandlung nach dem Abbruch der Studienmedikation

¹ Insgesamt hatten 155 Patientinnen die Studie beendet, ohne dass sie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben nachbeobachtet wurden. Durch Nachforschungen bezüglich des Überlebensstatus nach Studienende konnte der pU jedoch unter diesen Patientinnen 59 Todesfälle identifizieren.

bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Eine adäquate Folgetherapie wirkt sich dabei nicht auf das Verzerrungspotenzial aus.

Basierend auf den potenziell hoch verzerrten Ergebnissen des finalen Datenschnitts der NOVA-Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt durchgeführt, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist (siehe Abschnitt 2.3.4). Daher wird für das Gesamtüberleben zusätzlich auf die Ergebnisse des primären Datenschnitts (30.05.2016) zurückgegriffen, bei dem das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wurde (siehe Dossierbewertung A19-88 [10]). Die Auswertungen zu diesem früheren Zeitpunkt waren noch nicht durch die unvollständige Beobachtung des Endpunkts Gesamtüberleben potenziell hoch verzerrt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten der Studie NOVA vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Ergebnisse aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs resultiert die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials aus unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (siehe auch Abschnitt 2.7.5.2 in der Dossierbewertung A19-88 [10]). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

Studie 19

Für die Studie 19 ergibt sich für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial bereits allein aus dem endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung in der gesamten Studienpopulation (Olaparib: 35,3 %, Placebo: 24,0 % [siehe Abschnitt 2.3.4]). Hinzu kommen weitere endpunktspezifische Gründe (siehe Tabelle 14 sowie Abschnitt 2.7.5.2 der Dossierbewertung A19-88 [10]). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der trotz des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen unter Verweis auf das Nutzendossier von Olaparib mit Stand 04.06.2018 [36] als potenziell niedrig verzerrt eingestuft.

SOLO2

Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt der Studie SOLO2 (03.02.2020) ergibt sich – analog zur NOVA-Studie – durch den hohen Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die nach einem Progress auf einen PARP-Inhibitor wechselten (38 % [45], siehe auch Tabelle 28). Wie in Abschnitt 2.3.2.1 beschrieben, konnten die Patientinnen nach Progression zur Entscheidung über Folgetherapien mit kommerziell verfügbarem Olaparib oder mit einem PARP-Inhibitor im Rahmen einer anderen

Studie entblindet werden. Wie in der NOVA-Studie ist dabei unklar, welche PARP-Inhibitoren genau eingesetzt wurden und ob es sich um ein Treatment-Switching oder um eine adäquate Folgetherapie handelt (siehe oben). Da die Studien NOVA und SOLO2 zeitlich parallel durchgeführt wurden (Studienstart jeweils 2013, Studienende jeweils 2020) ist von einem vergleichbaren Versorgungskontext auszugehen, sodass es gemäß Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Gabe von PARP-Inhibitoren in beiden Studien zu einem vermehrten Einsatz der PARP-Inhibitoren als Folgetherapie kam. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für den finalen Datenschnitt (03.02.2020) nimmt der pU nicht vor.

Für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine im indirekten Vergleich verwertbaren Daten der Studie SOLO2 vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Ergebnisse aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs resultiert die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials aus unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der alle Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen unter Verweis auf das Nutzendossiers von Olaparib mit Stand 04.06.2018 [36] als potenziell niedrig verzerrt einstuft.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Niraparib mit Olaparib bei Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, high-grade serösen Ovarialkarzinoms, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben sowie schwere UEs befinden sich in Anhang A. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen finden sich in Anhang B. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs für die Studie NOVA (finaler Datenschnitt [01.10.2020]) sind in Anhang C dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Olaparibstudien wurden der Nutzenbewertung A19-88 entnommen [10]. Die zugehörigen Forest Plots sowie die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs für die Studie 19 (finaler Datenschnitt [09.05.2016]) und die Studie SOLO2 (primärer Datenschnitt [19.09.2016]) sind in der Dossierbewertung A18-36 [38] zu finden (dort Anhang A.2 sowie Anhang A.3). Für den finalen Datenschnitt (03.02.2020) der Studie SOLO2 lagen keine verwertbaren Angaben zu häufigen Nebenwirkungen vor, sodass keine Tabellen zu häufigen Nebenwirkungen zum finalen Datenschnitt der Studie SOLO2 im Anhang dargestellt werden können.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	372	35,6 [32,2; 40,6] 245 (65,9)	181	37,1 [29,9; 41,8] 120 (66,3)	1,01 [0,81; 1,27]; 0,903 ^a
NOVA (30.05.2016) ^b	372	<i>n. e.</i> 60 (16,1)	181	<i>n. e.</i> 35 (19,3)	0,73 [0,48; 1,13]; 0,155 ^a
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	29,8 [k. A.] 98 (72,1)	129	27,8 [k. A.] 112 (86,8)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,021 ^c
SOLO2 (03.02.2020)	196	51,7 [41,5; 59,1] 116 (59,2)	99	38,8 [31,4; 48,6] 65 (65,7)	0,74 [0,54; 1,0] 0,054 ^d
Gesamt ^e					0,73 [0,60; 0,90]; 0,003
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Niraparib vs. Olaparib (mit NOVA 01.10.2020)					
					– ^g
<i>Niraparib vs. Olaparib (mit NOVA 30.05.2016)</i>					
					1,00 [0,62; 1,61]; > 0,999
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^h		
FOSI			keine verwertbaren Daten ⁱ		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-O Gesamtscore			keine verwertbaren Daten ^j		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	0,1 [n. b.] 367 (100,0)	179	0,3 [0,2; 0,3] 172 (96,1)	–
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	–
SOLO2 (19.09.2016)	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	–

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
SUEs					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	43,2 [29,6; 70,9] 126 (34,3) ^k	179	n. e. 27 (15,1) ^k	2,14 [1,41; 3,25]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	67,9 [k. A.] 31 (22,8)	128	42,0 [k. A.] 11 (8,6)	1,61 [0,79; 3,46]; 0,218 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 ^d
gesamt ^m					1,62 [0,94; 2,81]; 0,083
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Niraparib vs. Olaparib					
—g					
schwere UEsⁿ					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	1,6 [1,0; 2,1] 280 (76,3)	179	72,4 [20,1; n. b.] 43 (24,0)	5,24 [3,79; 7,27]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	22,9 [k. A.] 59 (43,4)	128	n. e. 28 (21,9)	1,88 [1,20; 3,01]; 0,013 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 72 (36,9)	99	n. e. 18 (18,2)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 ^d
gesamt ^m					1,90 [1,34; 2,68]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Niraparib vs. Olaparib					
2,76 [1,71; 4,44]; < 0,001 ^o					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA (01.10.2020)	367	n. e. [58,4; n. b.] 67 (18,3)	179	n. e. 4 (2,2)	6,61 [2,40; 18,20]; < 0,001 ^l
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 (09.05.2016)	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 2 (1,6)	1,96 [0,44; 13,68]; 0,528 ^c
SOLO2 (19.09.2016)	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71; [1,07; 23,40]; 0,063 ^d
gesamt ^m					2,79 [0,89; 8,80]; 0,080
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Niraparib vs. Olaparib					
					– ^g

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (Datenschnitt)	Niraparib bzw. Olaparib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR und dazugehöriges KI: Cox Proportional Hazards Model, stratifiziert nach der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten platinbasierten Therapie vor Studieneinschluss, der Anwendung von Bevacizumab bei der vorletzten oder letzten platinbasierten Therapie und dem besten Ansprechen während der letzten platinbasierten Therapie; p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>b. Zusätzliche Betrachtung des primären Datenschnitts (30.05.2016) aufgrund der für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt (01.10.2020; siehe Abschnitt 2.4.2)</p> <p>c. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen durch den pU adjustiert für jüdische Abstammung (ja / nein), Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell)</p> <p>d. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI; p-Wert: Log-Rank-Test; beide Analysen adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6–12 Monate vs. > 12 Monate)</p> <p>e. eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>f. indirekter Vergleich nach Bucher [52]</p> <p>g. Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitte 2.3.4 und 2.4.2)</p> <p>h. Kein indirekter Vergleich möglich, da unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt in den Studien NOVA und SOLO2 (siehe Tabelle 8 sowie Abschnitt 2.4.1)</p> <p>i. Kein indirekter Vergleich möglich, da auf der Olaparib-Kante nur Daten aus einer potenziell hochverzerrten Studie (Studie 19) vorliegen.</p> <p>j. Kein indirekter Vergleich möglich, da in der Studie NOVA die Subskalen der FACT-O nicht vollständig erhoben wurden, sondern lediglich die 8 Items zur Berechnung des Symptomscores FOSI vorlagen.</p> <p>k. nicht tödliche SUEs; in der Studie gab es zusätzlich 3 (0,8 %) tödliche SUEs im Niraparib-Arm und keins im Placeboarm.</p> <p>l. unstratifiziertes Cox Proportional Hazards Model; p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>m. Metaanalyse mit festem Effekt (Ergebnisse wurden aus der Dossierbewertung A19-88 übernommen)</p> <p>n. operationalisiert als CTCAE \geq 3</p> <p>o. eigene Berechnung; aufgrund der Größe des beobachteten Effekts im indirekten Vergleich, ist davon auszugehen, dass dieser nicht allein durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI: FACT-Ovarian Symptom Index; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

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 (siehe Abschnitt 2.4.2). Damit besteht in der vorliegenden Nutzenbewertung keine ausreichende Ergebnissicherheit, die die Mindestanforderung an die Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts auf Basis eines indirekten Vergleichs 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, sodass diese nicht allein durch potenzielle Verzerrungen infrage gestellt werden können (siehe Abschnitt 2.3.4). Dies wurde für die im indirekten Vergleich verfügbaren Endpunkte überprüft.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Ergebnis für den finalen Datenschnitt (01.10.2020) der NOVA-Studie als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher sind die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, basierend auf dem finalen Datenschnitt der Studie NOVA nicht erfüllt und es wird kein indirekter Vergleich berechnet.

Um dennoch Aussagen zum Endpunkt Gesamtüberleben machen zu können, werden daher zusätzlich die Ergebnisse des potenziell niedrig verzerrten primären Datenschnitts (30.05.2016) der NOVA-Studie herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.2) und den Ergebnissen der finalen Datenschnitte der Studie 19 und SOLO2 gegenübergestellt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich unter Berücksichtigung der potenziell niedrig verzerrten Ergebnisse des primären Datenschnitts der NOVA-Studie 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.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der allerdings die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben im indirekten Vergleich unter zusätzlicher Berücksichtigung der Studie NORA und weiterer Analysen zur Korrektur für „Verzerrung durch Cross-over“ interpretiert, die in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht betrachtet werden (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3 sowie 2.4.1).

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 (siehe Abschnitt 2.4.1 sowie Tabelle 8).

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

FOSI

Für den Endpunkt FOSI ist kein indirekter Vergleich möglich, da auf der Olaparib-Kante nur Daten aus einer Studie mit endpunktübergreifend hohem Verzerrungspotenzial (Studie 19) vorliegen (siehe Tabelle 14).

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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 (siehe Abschnitt 2.4.1).

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegt auf der Niraparib-Kante des adjustierten indirekten Vergleichs nur das Ergebnis aus einer Studie mit endpunktbezogen 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar den statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Niraparib beschreibt, daraus aber keinen höheren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib ableitet.

SUE und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen auf der Niraparib-Kante des indirekten Vergleichs ebenfalls lediglich potenziell hoch verzerrte Ergebnisse (SUE) bzw. Ergebnisse mit einer eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UE) vor. Somit sind auch hier die Voraussetzungen, aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, nicht erfüllt. Unabhängig von der Verwertbarkeit der Daten des adjustierten indirekten Vergleichs zeigt sich jedoch (im Gegensatz zu den schweren UEs) weder für den Endpunkt SUEs noch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Niraparib und Olaparib. Die Ergebnisse sind aufgrund einer für diese Datenkonstellation nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht interpretierbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

spezifische UEs

Für die spezifischen UEs von besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild (AML, MDS) liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diese Endpunkte angewendet wurden (siehe Abschnitt 2.4.1 sowie Tabelle 8). 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 (siehe Abschnitt 2.4.1).

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die spezifischen UEs AML und MDS entspricht dies der Einschätzung des pU. Zum spezifischen UE Pneumonitis äußert sich der pU im Dossierabschnitt zum indirekten Vergleich nicht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Niraparib liegen keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. Somit sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Niraparib und Olaparib möglich.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib vs. Olaparib

Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib vs. Olaparib Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	indirekter Vergleich unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie NOVA (01.10.2020): keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	indirekter Vergleich unter Berücksichtigung des primären Datenschnitts der Studie NOVA (30.05.2016): HR: 1,00 [0,62; 1,61]; p > 0,999	
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
FOSI	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-O Gesamtscore	keine ausreichenden Daten vorhanden ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	HR: 2,76 [1,71; 4,44] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^f	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitt 2.4.2)</p> <p>d. keine verwertbaren Daten vorhanden, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden (siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>e. in der Studie NOVA wurde dieser Endpunkt nicht erhoben</p> <p>f. aufgrund der Größe des beobachteten Effekts im indirekten Vergleich, ist davon auszugehen, dass dieser nicht allein durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-O: Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian; FOSI: FACT-Ovarian Symptom Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib im Vergleich zu Olaparib

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: ▪ Gesamtrate schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie spezifische UEs liegen jeweils keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor.	
UEs: unerwünschte Ereignisse	

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 von Niraparib 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 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, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Niraparib gegenüber Olaparib.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib dar.

Tabelle 18: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der zu dem Ergebnis „kein Zusatznutzen und kein Zusatzschaden im Vergleich zu Olaparib“ kommt.

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

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der G-BA hat in den tragenden Gründen zum ersten Beschluss zu Niraparib Folgendes ausgeführt:

„Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das zweite Quartal des Jahres 2020 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie NOVA vorgelegt werden. Dabei sollen insbesondere für die spezifischen unerwünschten Ereignisse auch die Daten für die Gesamtpopulation der Studie vorgelegt werden [4].“

Diesen Anforderungen kommt der pU im vorliegenden Dossier nach.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des Karzinoms der Ovarien, der Tuben und primären Peritonealkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [23], wonach Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, high-grade serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinom, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet wird.

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass das Hinauszögern der jeweils nächsten Chemotherapie im Krankheitsverlauf des Ovarialkarzinoms durch eine anhaltende Tumorkontrolle wünschenswert sei.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet den Umfang der Zielpopulation in mehreren Schritten her, die in Tabelle 19 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Prognostizierte Inzidenz des Ovarialkarzinoms ^a für das Jahr 2020	–	7000
2	Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom	80–95	5600–6650
3	Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom	71,8–76	4021–5054
4	Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale high-grade serösen Ovarialkarzinom, davon	80–86,6	3217–4377
5	Patientinnen, die mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie behandelt werden	98,9	3182–4329
6	Patientinnen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, davon	68,4	2176–2961
7	Patientinnen, die nach einer 2. Therapielinie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, davon	56,8	1236–1682
8	Patientinnen, die nach einer 3. Therapielinie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, davon	12 ^b	146–199
9	Patientinnen, die nach einer 4. Therapielinie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben	5 ^b	8–11
	Summe der Patientinnen, die nach einer 2. oder höheren Therapielinie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben		1390–1892
10	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	92,41	1285–1749

a. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Karzinom der Tuben und das primäre Peritonealkarzinom.
b. eigene Berechnungen aus den Angaben im Dossier
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU verweist darauf, dass entsprechend der Zulassungsstudie die Behandlung mit Niraparib spätestens 8 Wochen nach Abschluss der letzten platinbasierten Therapie begonnen werden sollte und er aus diesem Grund zur Berechnung der GKV-Zielpopulation die Inzidenz heranzieht.

Schritt 1) geschätzte Inzidenz des Ovarialkarzinoms

Der pU entnimmt die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 mit 7000 Patientinnen für den Diagnosecode C 56 (Eierstockkrebs) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) dem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) [53]. Der pU geht davon aus, dass nur eine geringe Anzahl von Eileiter- oder Peritonealkarzinomen nicht als ICD-10 C56 codiert werden. Daher sei von keiner Unterschätzung auszugehen, wenn diese nicht berücksichtigt sind.

Schritt 2) Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom

Aus 5 Quellen entnimmt der pU Anteile zu Ovarialkarzinomen mit epitheliale Ursprung [51,54-57] und bildet daraus eine Spanne von 80 % bis 95 %.

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

Schritt 3) Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom

Für diesen Schritt weist der pU eine Spanne aus. Den Anteilswert der Untergrenze entnimmt der pU der Publikation von Harter et al. 2020 [58]. Auf Basis der Daten der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR) zur Evaluation der Versorgungsstruktur und Qualität der Therapie beim Ovarialkarzinom führte die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) eine Untersuchung zur Erstlinientherapie durch. Der Anteil der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium (FIGO III oder IV) bei einer Erstdiagnose im Zeitraum von 2004 bis 2016 entspricht 71,8 % aller erfassten Patientinnen mit Primärdiagnose im QS-OVAR in diesem Zeitraum.

Auf Basis von Angaben des in Schritt 1 genannten Berichts des RKI [53] ermittelt der pU, dass es sich bei 76 % der neu diagnostizierten Ovarialkarzinome, um Erkrankungen in einem fortgeschrittenen Stadium, Stadien III oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), handelt. Diesen Wert zieht er als Obergrenze für Schritt 3 heran.

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

Schritt 4) Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale high-grade serösem Ovarialkarzinom

Für den Anteil der high-grade Karzinome zieht der pU 2 Publikationen heran: Aus der Clinical Practice Guideline der ESMO aus dem Jahr 2013 [51] entnimmt er einen Anteil von 80 %. Aus oben genannten Publikation von Harter et al. 2020 [58] bestimmt der pU einen weiteren Anteil von 86,6 % für das Jahr 2016.

Anhand dieser Anteilwerte ermittelt der pU bezogen auf Schritt 3) eine Anzahl von 3217 bis 4377 neu erkrankten Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale high-grade Ovarialkarzinom.

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

Der pU bestimmt einen Anteil von insgesamt 98,9 % der Patientinnen mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie erneut auf Basis der Publikation von Harter et al. 2020 [58], sodass sich für diesen Schritt 3182 bis 4329 Patientinnen berechnen lassen.

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

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

Für deren Anteilsbestimmung verwendet er die Angaben einer explorativen Analyse aus dem Jahr 2012, in der 3 prospektive, randomisierte Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms hinsichtlich der Auswirkungen der Zweit- bis Sechstlinientherapie auf das Überleben von Patientinnen mit Rezidiv retrospektiv ausgewertet wurden (Einschluss der Patientinnen zwischen 1995 und 2002) [59]. In die Analyse aufgenommen wurden 1620 Patientinnen, von denen Informationen über die Folgebehandlungen nach dem 1. Rezidiv vorlagen. Der pU entnimmt der Publikation in Bezug auf die Platinsensitivität des Ovarialkarzinoms einen Anteilswert von 68,4 %. Es resultieren 2176 bis 2961 Patientinnen in diesem Herleitungsschritt.

Schritt 7) Patientinnen, die nach einer platinbasierten Zweitlinienchemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben

Den Anteil der Patientinnen mit Ansprechen (komplett oder partiell) nach einer 2. Therapielinie berechnet der pU mit einem Anteil von 56,8 %. Den Anteil entnimmt er einem Dokument von Kantar Health [60]. Aus diesem Herleitungsschritt ergeben sich 1236 bis 1682 Patientinnen.

Schritt 8 und Schritt 9) Patientinnen mit höheren Therapielinien

Um auch platinsensible Patientinnen mit einem Ansprechen nach der 3. oder höheren Therapielinie zu berücksichtigen, greift der pU auf eine Befragung von Onkologen zurück [60]. Der pU gibt dabei an, dass diese Angaben mit Unsicherheit behaftet sind und lediglich als Schätzwerte betrachtet werden sollten. Der pU nimmt an, dass 36,3 % der Patientinnen aus Schritt 7 eine entsprechende 3. Therapielinie mit einer Chemotherapie erhalten und davon 32,5 % auf diese Therapie ansprechen. Daraus resultieren 146 bis 199 zusätzliche Patientinnen.

Für die 4. Therapielinie mit einer Chemotherapie gibt der pU entsprechende Anteile in Höhe von 20,85 % und ein Ansprechen in dieser Linie in Höhe von 24,3 % an, woraus weitere 8 bis 11 Patientinnen für diesen Schritt resultieren.

Für Patientinnen ab der 5. und höheren Therapielinien verzichtet der pU aufgrund der vermuteten geringen Zahl auf eine weitere Quantifizierung.

Durch die Addition der ausgewiesenen Anzahlen in den Schritten 7 bis 9 ergeben sich laut pU 1390 bis 1892 Patientinnen in der Zielpopulation.

Schritt 10) Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Abschließend setzt der pU einen Anteil von 92,41 % weiblichen GKV-Versicherten basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [61] und des Statistischen Bundesamtes [62] an.

Es resultieren 1285 bis 1749 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Bei unterschiedlichen Schritten ergeben sich jedoch Unsicherheiten durch das methodische Vorgehen.

Zu Schritt 1) Der pU legt als Ausgangsbasis seiner Berechnung ausschließlich die Fallzahlen zum Ovarialkarzinom zugrunde, die über den ICD-Code C 56 gewonnen werden. Die Autoren der Publikation von Buttman-Schweiger et al. 2019 [54] mit einem Überblick zur Epidemiologie des Ovarialkarzinoms (ICD-Code C 56) in Deutschland 2013 / 2014 des RKI weisen auf jährlich zusätzlich etwa 450 Fälle bösartiger Tumoren der Tuben und 300 Fälle bösartiger Tumoren des Peritoneums hin (insgesamt etwa 750 Fälle). Diese Karzinome berücksichtigt der pU bei seiner Herleitung nicht, daher ist die Ausgangsbasis des pU unterschätzt.

Zu Schritt 2), 3) und 4) Aus diesen Herleitungsschritten resultieren mehrere Unschärfen zur Abgrenzung der Anteilswerte, die nachfolgend beispielhaft aufgeführt sind:

In der zur Ermittlung der Untergrenze in Schritt 2 herangezogene Übersicht zur Bestimmung des epithelialen Ovarialkarzinoms ist eine weitere Gruppe zur Histologie aufgeführt, die der pU nicht berücksichtigt [56]. Es ist nicht ersichtlich, ob diese Gruppe mit der Bezeichnung „andere Morphologien“ mit einem Anteilswert in Höhe von 18 % weitere epitheliale Formen enthält und (teilweise) dem relevanten Anteilswert (80 %) zugerechnet werden könnte.

In Schritt 3) schränkt der pU auf Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium ein. Aus der Fachinformation lässt sich dies Einschränkung nicht ableiten. Aus der S3-Leitlinie geht hervor, dass auch Patientinnen im Stadium I für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen [9].

Des Weiteren bezieht sich der Anteil an high-grade serösen Karzinomen an Karzinomen der Stadien II bis IV von 80 % in Schritt 4) auf invasiv seröse Karzinome, zu denen neben high-grade auch low-grade seröse Karzinome zählen können [63]. Daher ist dieser Anteil vermutlich überschätzt.

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

Zu Schritt 5) Der pU berücksichtigt bei der Anteilsgewinnung sämtliche Patientinnen mit einer platinbasierten Chemotherapie. Darin sind auch diejenigen erfasst, die zusätzlich Bevacizumab und dies nachfolgend als Erhaltungstherapie bekommen (67,3 % der Patientinnen aus dem Jahr

2016). An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass Bevacizumab zum damaligen Zeitpunkt nur als Monotherapie in der Erhaltungstherapie zugelassen war. Da Niraparib ebenfalls als Monotherapie für die Erhaltungstherapie zugelassen ist, bleibt unklar, inwieweit sich hier eine Verschiebung zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels ergibt. Der pU schätzt, indem er neben den Patientinnen ohne Erhaltungstherapie zusätzlich diejenigen mit Bevacizumab in einer Erhaltungstherapie berücksichtigt, einen höchstmöglichen Anteilswert der infrage kommenden Patientinnen für diesen Herleitungsschritt.

Zu Schritt 7) Bei der Herleitung wird der Anteil derjenigen Patientinnen bestimmt, die ein Ansprechen auf eine 2. Therapielinie haben. Es fehlt jedoch ein vorausgehender Rechenschritt mit einer Eingrenzung auf Patientinnen, die eine 2. Therapielinie (platinbasiert) erhalten, in Anlehnung an Schritte 8) und 9). Für die Herleitung wird implizit angenommen, dass alle Patientinnen mit einem Ansprechen nach einer platinbasierten Erstlinientherapie (Schritt 6) eine 2. Therapielinie (platinbasiert) bekommen. An dieser Stelle ist von einer Überschätzung auszugehen.

Zu Schritt 8 und Schritt 9) Der pU verweist auf die Unsicherheit der Angaben in diesen Schritten, die auf einer Befragung von Onkologen in Westeuropa basieren. Zudem gibt der pU nicht an, ob sich die Anteilswerte auf Patientinnen beziehen, die mit einer platinhaltigen Therapie oder auch anderen Chemotherapie behandelt werden. Nur diejenigen Patientinnen, mit einer platinhaltigen Therapie sind laut Anwendungsgebiet für die Zielpopulation relevant.

Zu Schritt 10) Unter Berücksichtigung der vom pU aufgeführten Quellen [61,62] ergibt sich ein leicht abweichender Anteil für die weiblichen GKV-Versicherten.

Zusammenfassung der Bewertung

Die vom pU angegebene GKV-Zielpopulation bezieht sich auf Patientinnen, die im Betrachtungsjahr neu für das Anwendungsgebiet von Niraparib infrage kommen. Die Ermittlung dieser Patientinnen für die GKV-Zielpopulation ist ausreichend, wenn entsprechend der Zulassungsstudie die Behandlung mit Niraparib spätestens 8 Wochen nach Abschluss der letzten platinbasierten Therapie begonnen wird.

Aus der Herleitung der GKV-Zielpopulation resultieren sowohl Unter- als auch Überschätzungen. So bleiben zum einem Fallzahlen von Patientinnen mit einem Karzinom der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom, die nicht mittels des ICD-10-Code C 56 erfasst werden (siehe Bewertung zu Schritt 1) unberücksichtigt. Zum anderen fehlt eine Eingrenzung auf Patientinnen, die in einer 2. Therapielinie (platinbasiert) behandelt werden (siehe Bewertung zu Schritt 7). Des Weiteren ergeben sich aus den oben ausgeführten Gründen Unsicherheiten zu einzelnen Anteilswerten.

Insgesamt ist für die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation auch im Abgleich mit anderen Dossierbewertungen in ähnlichen Indikationsgebieten (z. B. Dossierbewertung zu Rucaparib [64]) tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU prognostiziert auf Basis der Neuerkrankungszahlen für das Ovarialkarzinom der Jahre 2006 bis 2016 die Entwicklung der inzidenten Zielpopulation für die Jahre 2021 bis 2026 [65]. Auf Basis dieser Auswertung geht der pU von einer jährlichen Abnahme der Zielpopulation aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Olaparib oder beobachtendes Abwarten festgelegt.

Der pU stellt für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten von Olaparib dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Fachinformation empfiehlt die Behandlung „bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von Toxizitäten“ [23] bzw. „bis zu Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität“ [47] fortzuführen. Der pU nimmt eine kontinuierliche Behandlung für Niraparib und Olaparib an. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Gemäß Fachinformation wird Niraparib 1-mal täglich mit einer Dosierung von 300 mg (3 Hartkapseln je 100 mg) empfohlen [23]. Der pU gibt eine Spanne von 200 mg bis 300 mg täglich an. Für den unteren Wert der Spanne verweist er unter anderem darauf, dass diese Dosierung seiner Ansicht nach dem Versorgungsalltag entspricht. Dazu führt er 4 Literaturbelege an [14,66-68]. Diese Annahme des pU führt zu einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten, da für deren Berechnung auf die allgemein empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation von 300 mg zurückgegriffen wird.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Olaparib entspricht der Fachinformation für die Filmpillen [47]. Die empfohlene Dosis beträgt 2-mal täglich 300 mg Filmpillen (jeweils 2 Tabletten je 150 mg), sodass sich eine Tagesgesamtdosis von 600 mg ergibt. Die Kosten für die ausschließlich zur Anwendung für Patientinnen mit BRCA-Mutation zugelassenen Hartkapseln (50 mg Olaparib [69]) stellt der pU nicht dar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Niraparib und Olaparib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2021 wieder. Bei Niraparib legt der pU sowohl eine Packungsgröße mit 56 als auch mit 84 Hartkapseln für die Kostenberechnung zugrunde. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit werden die Kosten für die kleinere Packungsgröße im Folgenden nicht weiter betrachtet.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für die Untersuchung des Blutbilds und des Schwangerschaftstests sowohl für Niraparib als auch für Olaparib ergeben sich aus den Fachinformationen. Die geringfügigen Kosten für den Schwangerschaftstest stellen keinen regelhaften Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Die unterschiedliche Anzahl der vom pU angesetzten Untersuchungen im 1. Behandlungsjahr und in den Folgejahren führen zu unterschiedlichen Jahrestherapiekosten.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Niraparib Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 67 319,05 bis 100 970,23 € für das 1. Jahr und 67 304,55 € bis 100 957,93 € für die Folgejahre. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben der Untergrenzen sind aufgrund der zu niedrig angesetzten Dosierung von Niraparib unterschätzt, die Angaben der Obergrenze sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU ermittelt für Olaparib Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 69 073,80 € für das 1. Jahr und 69 061,50 bis 69 063,70 € für die Folgejahre. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	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.

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

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Niraparib	erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, high-grade serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	1285 bis 1749	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Bei unterschiedlichen Schritten ergeben sich jedoch Unsicherheiten durch das methodische Vorgehen. Aus der Herleitung der GKV-Zielpopulation resultieren daher sowohl Unter- als auch Überschätzungen. So bleiben zum einem Fallzahlen von Patientinnen mit einem Karzinom der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom, die nicht mittels des ICD-10-Code C 56 erfasst werden unberücksichtigt. Zum anderen fehlt eine Eingrenzung auf Patientinnen, die in einer 2. Therapielinie (platinbasiert) behandelt werden. Des Weiteren ergeben sich Unsicherheiten zu einzelnen Anteilswerten. Insgesamt ist für die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation auch im Abgleich mit anderen Dossierbewertungen in ähnlichen Indikationsgebieten (z. B. der Dossierbewertung zu Rucaparib [64]) tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{ab}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Niraparib	erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, high-grade serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	67 302,35 bis 100 953,53	1. Jahr 16,70 Folgejahre 2,20 bis 4,40	-	1. Jahr 67 319,05 bis 100 955,73 Folgejahre 67 304,55 bis 100 957,93	Die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten sind aufgrund einer zu niedrig angesetzten Dosierung für Niraparib unterschätzt. Die Angaben zur Obergrenze entsprechen einer Dosierung von 300 mg pro Dosis und sind in der Größenordnung plausibel.
Olaparib	erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem, platinbasiertem Peritonealkarzinom, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden	69 059,30	1. Jahr 14,50 Folgejahre 2,20 bis 4,40	-	1. Jahr 69 073,80 Folgejahre 69 061,50 bis 69 063,70	Die Jahrestherapiekosten für Olaparib sind in der Größenordnung plausibel.
beobachtendes Abwarten		patientenindividuell unterschiedlich				nicht bezifferbar
a. Angaben des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2)

Dosierung

Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms

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

Erhaltungstherapie zur Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms

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

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

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

Versäumte Einnahme

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

**CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events*

<i>Tabelle 3: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen</i>	
<i>Hämatologische Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Zejula vor allem in der Anfangsphase der Therapie beobachtet. Es wird daher empfohlen, im ersten Monat der Behandlung wöchentlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen und die Dosis nach Bedarf anzupassen. Nach dem ersten Monat wird eine einmal monatliche Überwachung des vollständigen Blutbilds und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Auf Grundlage individueller Laborwerte kann auch im zweiten Monat der Behandlung eine wöchentliche Kontrolle notwendig werden.</i>	
<i>Hämatologische Nebenwirkungen, die eine Transfusion oder die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich machen</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen $\leq 10.000/\mu\text{l}$ sollte eine Thrombozytentransfusion in Erwägung gezogen werden. Wenn weitere Risikofaktoren für Blutungen bestehen, z. B. die gleichzeitige Behandlung mit 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.
<i>Thrombozytenzahl < 100.000/μl</i>	<i>Erstmaliges Auftreten:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$. ▪ Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1 nach klinischem Ermessen. ▪ Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt < 75.000/μl liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1 erfolgen.
	<i>Zweites Auftreten:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$. ▪ Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung gemäß Tabelle 1. ▪ Wenn die Thrombozytenzahlen nicht innerhalb von 28 Tagen nach Unterbrechung der Therapie wieder auf akzeptable Werte ansteigen oder wenn bereits eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal pro Tag erfolgt ist, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden.
<i>Neutrophilenzahl < 1.000/μl oder Hämoglobinkonzentration < 8 g/dl</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf $\geq 1.500/\mu\text{l}$ oder der Hämoglobinkonzentration auf ≥ 9 g/dl. ▪ Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung gemäß Tabelle 1. ▪ Wenn die Neutrophilenzahl und/oder die Hämoglobinkonzentration nicht innerhalb von 28 Tagen nach Unterbrechung der Therapie wieder auf akzeptable Werte ansteigen oder wenn bereits eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal pro Tag erfolgt ist, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden.
<i>Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Zejula.

Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht unter einer Erhaltungstherapie zur Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms

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

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zum Einsatz bei Patientinnen ab dem 75. Lebensjahr stehen nur wenige klinische Daten zur Verfügung.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit geringfügiger oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Daten für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse; bei diesen Patientinnen sollte Zejula mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patientinnen mit geringfügiger oder moderater Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Daten für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion; bei diesen Patientinnen sollte Zejula mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Klassifikation

Für Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation sind keine klinischen Daten verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Niraparib bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Kapseln sollten nicht zerkaut oder zerdrückt werden.

Zejula kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3)

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

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

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

Hämatologische Nebenwirkungen

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

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

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

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

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

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

Die Dauer der Behandlung mit Zejula bei Patientinnen, die in der Folge ein MDS oder eine AML entwickelten, variierte zwischen 0,5 Monaten und mehr als 4,9 Jahren. Die Fälle waren typisch für ein(e) sekundäre(s) MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie. Alle Patientinnen hatten mehrere Platin-haltige Chemotherapieeregime erhalten, und viele von ihnen waren auch mit weiteren DNA-schädigenden Substanzen und Bestrahlungen behandelt worden. Manche Patientinnen wiesen eine anamnestisch bekannte Knochenmarkdysplasie auf.

Wenn unter Behandlung mit Zejula ein MDS und/oder eine AML diagnostiziert werden, sollte die Therapie abgebrochen und die Patientin adäquat behandelt werden.

Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen

Unter Behandlung mit Zejula wurden Hypertonien, einschließlich hypertensiver Krisen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine vorbestehende Hypertonie sollte adäquat beherrscht sein, bevor eine Behandlung mit Zejula begonnen wird. Der Blutdruck sollte unter der Behandlung mit Zejula in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach im ersten Jahr

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

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

Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom (PRES)

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

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

Schwangerschaft/Kontrazeption

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

Lactose

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

Tartrazin (E 102)

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

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Niraparib

Niraparib als Substrat von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)

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

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

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

Niraparib ist kein Substrat der Gallensalzexportpumpe (BSEP) oder des Multidrug-Resistance-Associated-Proteins 2 (MRP2). Der wesentliche primäre Metabolit M1 ist kein

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

Wirkung von Niraparib auf andere Arzneimittel

Hemmung von CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4)

Weder Niraparib noch M1 sind Inhibitoren eines aktiven, Substrate metabolisierenden 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) oder 1B3 (OATP1B3).

In vitro ist Niraparib ein schwacher Inhibitor des Organo-Kation-Transporters 1 (OCT1), mit einer IC₅₀ von 34,4 µM. Es ist daher Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit Wirkstoffen kombiniert wird, deren Aufnahme über OCT1 vermittelt wird, z. B. Metformin.

Hemmung der renalen Aufnahme-Transporter (OAT1, OAT3 und OCT2)

Weder Niraparib noch M1 hemmen den Organo-Anion-Transporter 1 (OAT1) oder 3 (OAT3) oder den Organo-Kation-Transporter 2 (OCT2).

Alle klinischen Studien wurden ausschließlich bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9)

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

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom [online]. 2017 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/336/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom) [online]. 2019 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/500/#dossier>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)) [online]. 2020 [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4243/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)) [online]. 2020 [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6480/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose) [online]. 2020 [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6800/2020-08-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose) [online]. 2020 [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4432/2020-08-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_BAnz.pdf.

7. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL1_S3_Ovarialkarzinom_2020-04.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Niraparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-88_Niraparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Niraparib (Ovarialkarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-88 [online]. 2020 [Zugriff: 06.04.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-16_Niraparib_Addendum-zum-Auftrag-A19-88_V1-0.pdf.
12. Wu X, Zhu J, Yin R et al. Individualized starting dose of niraparib in Chinese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (PSROC): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial (NORA). *Ann Oncol* 2020; 31: S1160-S1161. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2259>.
13. Wu X, Zhu J, Yin R et al. Individualizing Starting Dose of Niraparib in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer (NORA): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial [online]. 2020.
14. Wu X, Zhu J, Yin R et al. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based on baseline body weight (BW) and platelet (plt) count: Blinded pooled interim safety data from the NORA study. *Ann Oncol* 2019; 30: v411.
15. Zhang J, Zheng H, Gao Y et al. Phase I Pharmacokinetic Study of Niraparib in Chinese Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Oncologist* 2020; 25(1): 19-e10. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0565>.
16. Zai Lab (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) in Ovarian Cancer Patient [online]. 2020 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705156>.
17. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.
18. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
20. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. A simulation study to compare different estimation approaches for network meta-analysis and corresponding methods to evaluate the consistency assumption. BMC Med Res Methodol 2020; 20(1): 36. <https://dx.doi.org/10.1186/s12874-020-0917-3>.
21. Song F, Loke YK, Walsh T et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1147>.
22. Cope S, Zhang J, Saletan S et al. A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. BMC Med 2014; 12: 93. <https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-93>.
23. GlaxoSmithKline. Zejula 100 mg Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Berek JS, Matulonis UA, Peen U et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol 2018; 29(8): 1784-1792. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy181>.
25. Tesaro. A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847274>.
26. TESARO. A Phase 3 Randomized Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum Sensitive Ovarian Cancer [online]. 2013 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff Niraparib [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2226/2017-12-15_Nutzenbewertung-G-BA_Niraparib-D-331.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Niraparib [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5050/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_TrG.pdf.
29. Mirza MR, Benigno B, Dørum A et al. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. Gynecol Oncol 2020; 159(2): 442-448.

30. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2154-2164.
31. Tesaor Bio Germany. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Niraparib (Zejula) Modul 4A [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2225/2017-12-14_Modul4A_Niraparib.pdf.
32. Tesaro Bio Germany. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Niraparib (Zejula) - Modul 4A [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3360/2019-10-15_Modul4A_Niraparib.pdf.
33. Astra Zeneca. Phase II Randomised, Double Blind, Multicentre Study to Assess the Efficacy of AZD2281 in the Treatment of Patients With Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer Following Treatment With Two or More Platinum Containing Regimens [online]. 2009 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12609000159257.aspx>.
34. AstraZeneca. Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer [online]. 2021 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753545>.
35. AstraZeneca. Phase II randomised, double blind, multicentre study to assess the efficacy of AZD2281 in the treatment of patients with platinum sensitive serous ovarian cancer following treatment with two or more platinum containing regimens [online]. 2008 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18.
36. Astra Zeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGV Olaparib (Lynparza) - Modul 4A [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2453/2018-06-04_Modul4A_Olaparib.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-36_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
39. Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). *J Clin Oncol* 2013; 31(15).

40. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018; 119(9): 1075-1085. <https://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0271-y>.
41. AstraZeneca. Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy [online]. 2017 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132359>.
42. AstraZeneca. Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy [online]. 2021 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874353>.
43. AstraZeneca. A Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients who are in Complete or Partial Response Following Platinum based Chemotherapy [online]. 2013 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75.
44. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1274-1284. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2).
45. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
46. GlaxoSmithKline. GSK completes acquisition of TESARO, an oncology focused biopharmaceutical company [online]. 2019 [Zugriff: 14.12.2020]. URL: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-completes-acquisition-of-tesaro-an-oncology-focused-biopharmaceutical-company/>.
47. Astra Zeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021996>.
48. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011; 14(4): 429-437. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.01.011>.

49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
50. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C. eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations - This update refers to Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [online]. 2020 [Zugriff: 23.03.2020]. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>.
51. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi24-32. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt333>.
52. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
53. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
54. Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. Der Onkologe 2019; 25(2): 92-98.
55. Desai A, Xu J, Aysola K et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. World journal of translational medicine 2014; 3(1): 1.
56. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Eierstockkrebs [online]. 2019. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs.html>.
57. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians 2018; 68(4): 284-296.
58. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Der Frauenarzt 2020; 61: 182-188. 182.
59. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol 2012; 23(10): 2605-2612.
60. Kantar Health. TREATMENT ARCHITECTURE: Western Europe Ovarian Cancer. 2017.

61. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
62. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
63. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. Pathologe 2014; 35(4): 314-321.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.06.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-23_Rucaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Eierstockkrebs (Inzidenz) [online]. 2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
66. Grabowski JP, Glajzer J, Braicu EI et al. 1006P Niraparib initial dose and its' management in patients with recurrent high-grade serous ovarian cancer. Ann Oncol 2019; 30(Supplement 5): mdz250. 014.
67. Thaker P, Travers K, Karki C et al. Evaluation of niraparib 200 mg/d as maintenance therapy in recurrent ovarian cancer and associated thrombocytopenia in a real-world US setting. Ann Oncol 2019; 30: v411.
68. Iqvia. Real-World average dose of niraparib used for treatment of platinum sensitive recurrent ovarian cancer in German IMS LRx data Study Report. 2020.
69. Astra Zeneca. Fachinformation Lynparza 50 mg Hartkapseln [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020514>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

A.1 – Endpunkt Gesamtüberleben

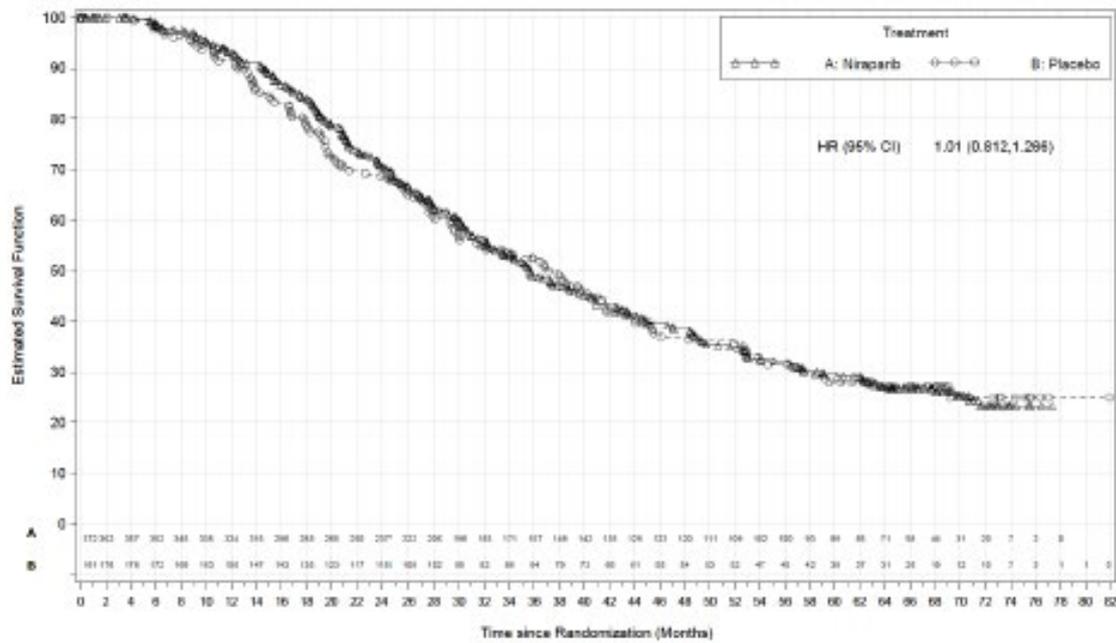


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA (Gesamtpopulation), finaler Datenschnitt (01.10.2020)

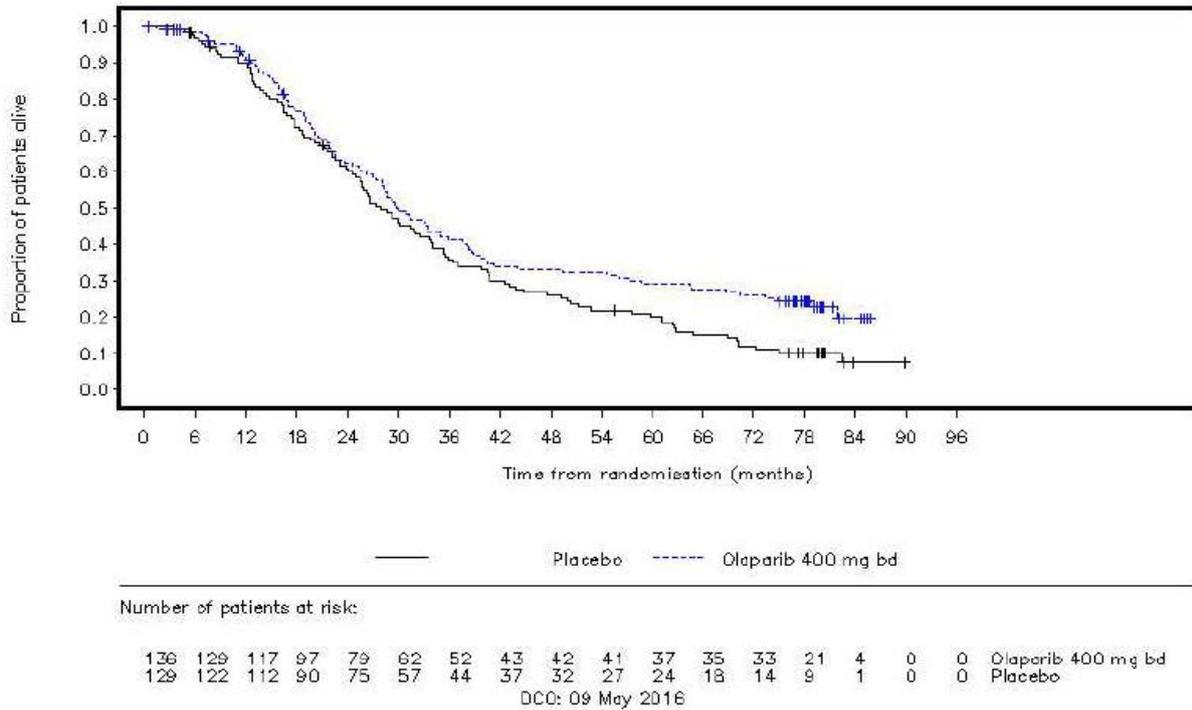


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, Studie 19, finaler Datenschnitt (09.05.2016)

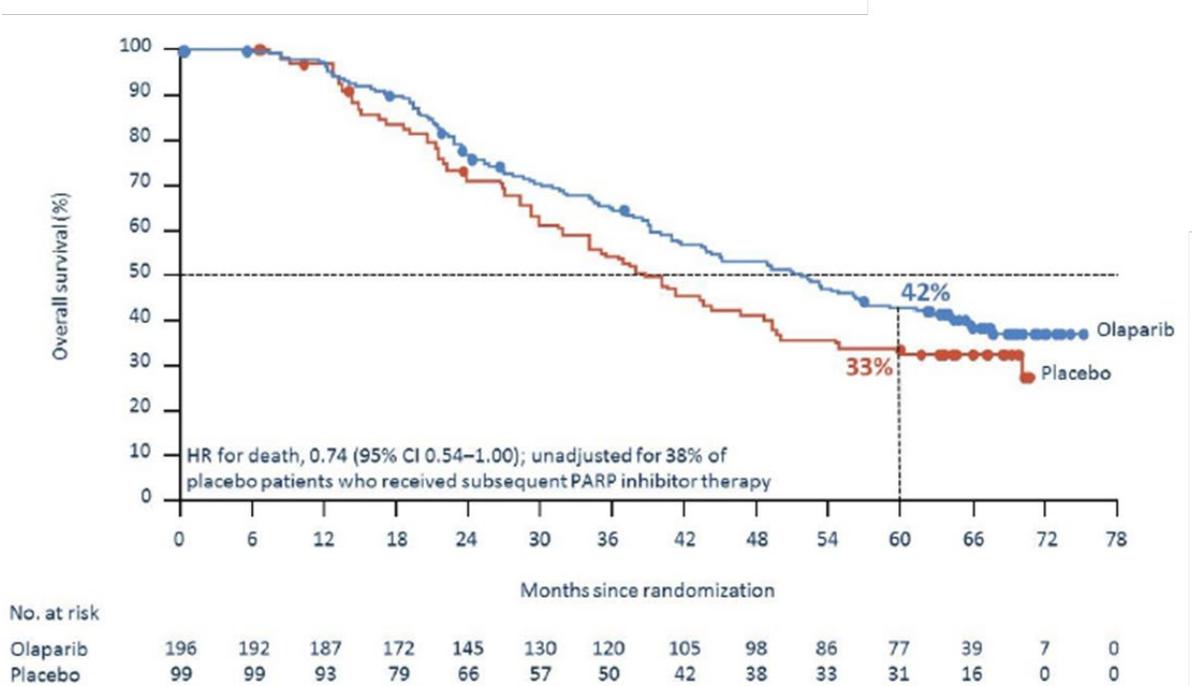


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, SOLO2, finaler Datenschnitt (03.02.2020 [45])

A.2 – Endpunkt schwere UEs

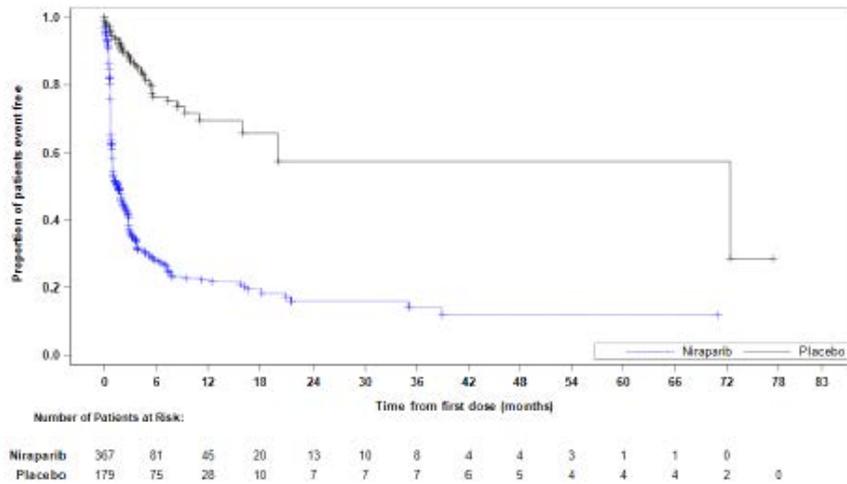


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, finaler Datenschnitt (01.10.2020)

AstraZeneca
 Olaparib IEMT
 Figure 1127.2.3.2.93 Study 19: Kaplan Meier plot of time to first occurrence of AE of CTCAE grade 3 or higher – DC0:09MAY2016
 Safety Analysis Set

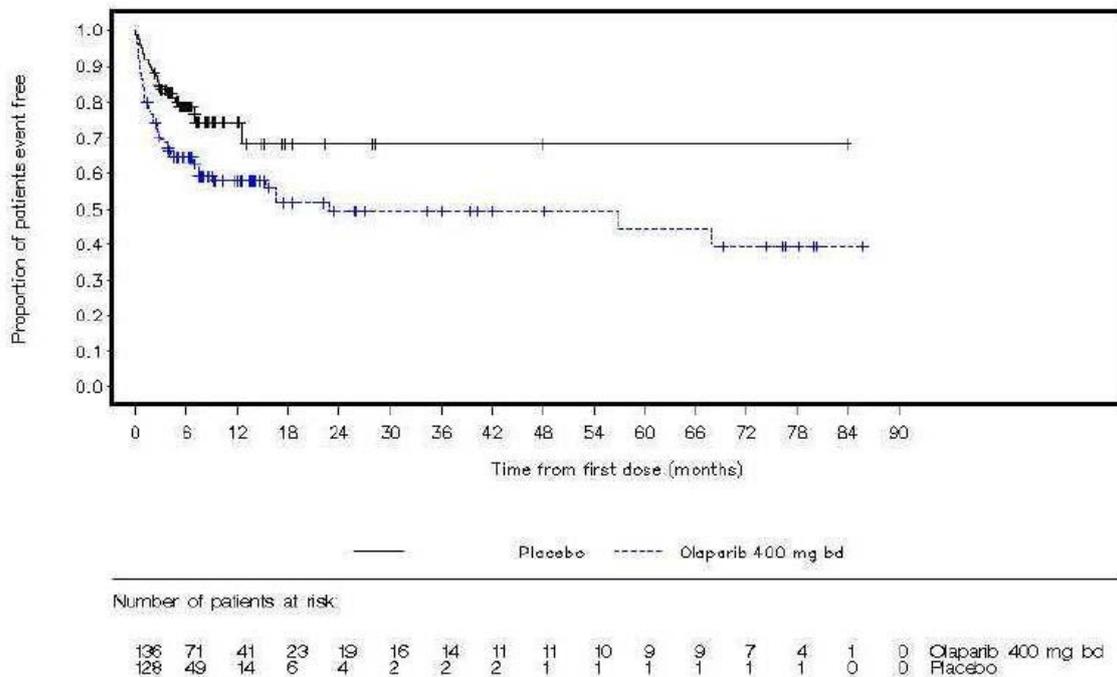


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, Studie 19, finaler Datenschnitt (09.05.2016)

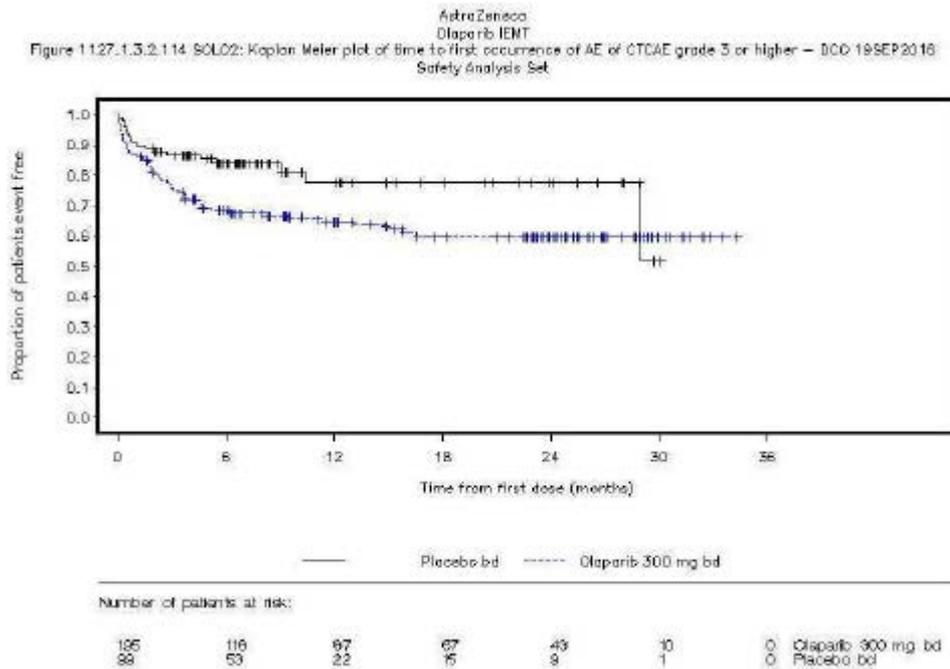


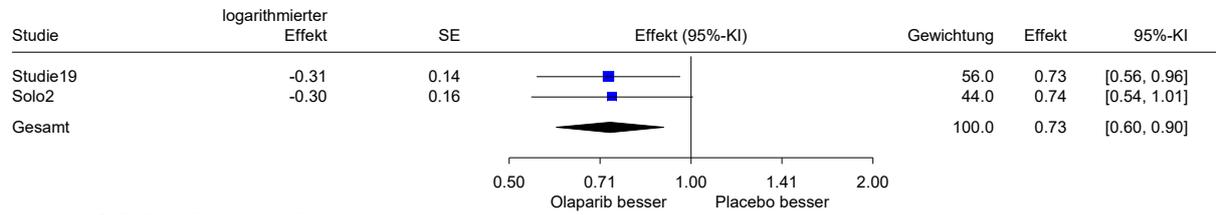
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, SOLO2, primärer Datenschnitt (19.09.2016)²

² für den finalen Datenschnitt der Studie SOLO2 (03.02.2020) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor

Anhang B – Selbst berechnete Metaanalysen

Olaparib vs. Placebo
 Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.948$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.96$, $p=0.003$

Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie 19 [Datenschnitt: 09.05.2016] und SOLO2 [Datenschnitt: 03.02.2020])

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie NOVA (finaler Datenschnitt, 01.10.2020)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
NOVA (finaler Datenschnitt 01.10.2020)		
Gesamtrate UEs	367 (100,0)	172 (96,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	339 (92,4)	132 (73,7)
Übelkeit	275 (74,9)	65 (36,3)
Verstopfung	153 (41,7)	38 (21,2)
Erbrechen	132 (36,0)	31 (17,3)
Abdominalschmerzen	97 (26,4)	56 (31,3)
Diarrhoe	84 (22,9)	38 (21,2)
Dyspepsie	45 (12,3)	19 (10,6)
Oberbauchschmerzen	41 (11,2)	18 (10,1)
Trockener Mund	38 (10,4)	7 (3,9)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	28 (7,6)	7 (3,9)
Abdominale Distension	27 (7,4)	21 (11,7)
Blähungen	19 (5,2)	12 (6,7)
Stomatitis	16 (4,4)	11 (6,2)
Abdominale Beschwerden	13 (3,5)	4 (2,2)
Hämorrhoiden	10 (2,7)	5 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	265 (72,2)	96 (53,6)
Fatigue	176 (48,0)	58 (32,4)
Asthenie	63 (17,2)	16 (8,9)
Periphere Ödeme	27 (7,4)	8 (4,5)
Fieber	29 (7,9)	11 (6,2)
Schleimhautentzündung	26 (7,1)	3 (1,7)
Grippeartige Erkrankung	19 (5,2)	4 (2,2)
Schmerzen	10 (2,7)	3 (1,7)
Schüttelfrost	15 (4,1)	2 (1,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	265 (72,2)	25 (14,0)
Anämie	185 (50,4)	12 (6,7)
Thrombozytopenie	173 (47,1)	6 (3,4)
Neutropenie	67 (18,3)	6 (3,4)
Leukopenie	28 (7,6)	9 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	203 (55,3)	55 (30,7)
Kopfschmerzen	104 (28,3)	21 (11,7)
Dysgeusie	27 (7,4)	4 (2,2)
Periphere Neuropathie	27 (7,4)	12 (6,7)
Schwindel	69 (18,8)	14 (7,8)
Parästhesie	22 (6,0)	4 (2,2)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
Periphere sensorische Neuropathie	17 (4,6)	3 (1,7)
Hypoästhesie	12 (3,3)	1 (0,6)
Ischias	10 (2,7)	0 (0)
Geschmacksstörung	11 (3,0)	4 (2,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	187 (51,0)	70 (39,1)
Nasopharyngitis	50 (13,6)	15 (8,4)
Harnwegsinfektion	47 (12,8)	12 (6,7)
Bronchitis	22 (6,0)	6 (3,4)
Infektion der oberen Atemwege	30 (8,2)	7 (3,9)
Sinusitis	25 (6,8)	3 (1,7)
Gastroenteritis	10 (2,7)	1 (0,6)
Pneumonie	12 (3,3)	2 (1,1)
Rhinitis	14 (3,8)	8 (4,5)
Pharyngitis	10 (2,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	171 (46,6)	83 (46,4)
Rückenschmerzen	62 (16,9)	24 (13,4)
Arthralgie	55 (15,0)	24 (13,4)
Myalgie	36 (9,8)	18 (10,1)
Muskelkrämpfe	30 (8,2)	7 (3,9)
Schmerzen in den Extremitäten	35 (9,5)	17 (9,5)
Schmerzen des Bewegungsapparates	23 (6,3)	5 (2,8)
Nackenschmerzen	16 (4,4)	2 (1,1)
Muskelschwäche	13 (3,5)	2 (1,1)
Muskuloskelettaler Brustschmerz	14 (3,8)	7 (3,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	170 (46,3)	49 (27,4)
Photosensitivitätsreaktionen	36 (9,8)	1 (0,6)
Alopezie	33 (9,0)	14 (7,8)
Petechien	19 (5,2)	1 (0,6)
Hautausschlag	29 (7,9)	6 (3,4)
Trockene Haut	21 (5,7)	8 (4,5)
Erythem	10 (2,7)	4 (2,2)
Übermäßiges Schwitzen	10 (2,7)	2 (1,1)
Juckreiz	17 (4,6)	11 (6,2)
Untersuchungen	179 (48,8)	37 (20,7)
Verminderte Thrombozytenzahl	78 (21,3)	3 (1,7)
Verminderte Neutrophilenzahl	54 (14,7)	5 (2,8)
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	27 (7,4)	8 (4,5)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
Erhöhtes Kreatinin im Blut	26 (7,1)	6 (3,4)
Verminderte Leukozytenzahl	42 (11,4)	5 (2,8)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	19 (5,2)	2 (1,1)
Alkalische Phosphatase im Blut	19 (5,2)	1 (0,6)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	21 (5,7)	2 (1,1)
Erhöhte Amylase	13 (3,5)	4 (2,2)
Gewichtsabnahme	14 (3,8)	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	162 (44,1)	52 (29,1)
Verminderter Appetit	97 (26,4)	27 (15,1)
Hypomagnesiämie	33 (9,0)	14 (7,8)
Hypokaliämie	26 (7,1)	9 (5,0)
Hyponatriämie	12 (3,3)	3 (1,7)
Hyperglykämie	14 (3,8)	8 (4,5)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	166 (45,2)	38 (21,2)
Dyspnoe	72 (19,6)	15 (8,4)
Husten	68 (18,5)	10 (5,6)
Oropharyngeale Schmerzen	27 (7,4)	5 (2,8)
Nasenbluten	19 (5,2)	4 (2,2)
Verstopfte Nase	12 (3,3)	5 (2,8)
Allergische Rhinitis	10 (2,7)	2 (1,1)
Belastungsdyspnoe	11 (3,0)	0 (0)
Produktiver Husten	11 (3,0)	2 (1,1)
Psychiatrische Störungen	136 (37,1)	34 (19,0)
Depression	23 (6,3)	4 (2,2)
Schlaflosigkeit	93 (25,3)	16 (8,9)
Angst	34 (9,3)	12 (6,7)
Gefäßerkrankungen	134 (36,5)	25 (14,0)
Hypertonie	84 (22,9)	9 (5,0)
Hypotonie	13 (3,5)	3 (1,7)
Bluterguss	12 (3,3)	1 (0,6)
Hitzewallung	34 (9,3)	9 (5,0)
Herzerkrankungen	80 (21,8)	9 (5,0)
Herzklopfen	41 (11,2)	5 (2,8)
Tachykardie	26 (7,1)	2 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	62 (16,9)	13 (7,3)
Prellung	22 (6,0)	2 (1,1)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	42 (11,4)	15 (8,4)
Beckenschmerzen	12 (3,3)	3 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	42 (11,4)	14 (7,8)
Dysurie	10 (2,7)	2 (1,1)
Augenerkrankungen	41 (11,2)	12 (6,7)
Trockenen Auges	10 (2,7)	2 (1,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	32 (8,7)	7 (3,9)
Tinnitus	10 (2,7)	2 (1,1)
Schwindel	12 (3,3)	3 (1,7)
Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	23 (6,3)	7 (3,9)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
NOVA (finaler Datenschnitt 01.10.2020)		
Gesamtrate SUEs^c	126 (34,3)	27 (15,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	57 (15,5)	0 (0)
Thrombozytopenie	41 (11,2)	0 (0)
Anämie	17 (4,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (7,6)	14 (7,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (3,8)	5 (2,8)
Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	12 (3,3)	4 (2,2)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	10 (2,7)	2 (1,1)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 der Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen c. ohne tödliche Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
NOVA (finaler Datenschnitt 01.10.2020)		
Gesamtrate schwere UEs	280 (76,3)	43 (24,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	191 (52,0)	2 (1,1)
Thrombozytopenie	109 (29,7)	1 (0,6)
Anämie	97 (26,4)	0 (0)
Neutropenie	43 (11,7)	1 (0,6)
Leukopenie	10 (2,7)	0 (0)
Untersuchungen	89 (24,3)	9 (5,0)
Verminderte Neutrophilenzahl	35 (9,5)	2 (1,1)
Verminderte Thrombozytenzahl	29 (7,9)	0 (0)
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	14 (3,8)	3 (1,7)
Verminderte Leukozytenzahl	10 (2,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (10,1)	16 (8,9)
Übelkeit	12 (3,3)	2 (1,1)
Gefäßerkrankungen	44 (12,0)	4 (2,2)
Hypertonie	34 (9,3)	4 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (9,5)	3 (1,7)
Asthenie	10 (2,7)	0 (0)
Fatigue	22 (6,0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (5,5)	7 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (3,5)	4 (2,2)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	13 (3,5)	3 (1,7)
Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	11 (3,0)	4 (2,2)
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 der Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
NOVA (finaler Datenschnitt 01.10.2020)		
Gesamtrate UEs	67 (18,3)	4 (2,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (5,2)	1 (0,6)
Thrombozytopenie	9 (2,5)	1 (0,6)
Anämie	6 (1,6)	0 (0)
Neutropenie	3 (0,8)	0 (0)
Panzytopenie	2 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (3,8)	1 (0,6)
Erbrechen	3 (0,8)	0 (0)
Dünndarmobstruktion	2 (0,5)	1 (0,6)
Übelkeit	7 (1,9)	0 (0)
Bauchwassersucht	1 (0,3)	0 (0)
Verstopfung	1 (0,3)	0 (0)
Diarrhoe	1 (0,3)	0 (0)
Darmverschluss	1 (0,3)	0 (0)
Bösartige gastrointestinale Obstruktion	1 (0,3)	0 (0)
Untersuchungen	14 (3,8)	0 (0)
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	2 (0,5)	0 (0)
Verminderte Thrombozytenzahl	7 (1,9)	0 (0)
Verminderte Neutrophilenzahl	4 (1,1)	0 (0)
Tastbare Lymphknoten	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (3,3)	0 (0)
Fatigue	10 (2,7)	0 (0)
Asthenie	2 (0,5)	0 (0)
Schmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	7 (1,9)	2 (1,1)
Myelodysplastisches Syndrom	3 (0,8)	0 (0)
Akute myeloische Leukämie	2 (0,5)	0 (0)
Metastasen im zentralen Nervensystem	1 (0,3)	1 (0,6)
Undifferenziertes Sarkom	1 (0,3)	0 (0)
Brustkrebs	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,1)	0 (0)
Schwindel	2 (0,5)	0 (0)
Kopfschmerzen	2 (0,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,8)	0 (0)
Verminderter Appetit	3 (0,8)	0 (0)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen	3 (0,8)	0 (0)
Husten	1 (0,3)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,3)	0 (0)
Pleuraerguss	1 (0,3)	0 (0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (0,5)	0 (0)
Cholestase	1 (0,3)	0 (0)
Leberversagen	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (0,5)	0 (0)
Myalgie	1 (0,3)	0 (0)
Nackenschmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatrische Störungen	2 (0,5)	0 (0)
Halluzinationen	1 (0,3)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,3)	0 (0)
Herzkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Herzklopfen	1 (0,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,3)	0 (0)
Übermäßiges Schwitzen	1 (0,3)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Hypertensive Krise	1 (0,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D– Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien

Tabelle 27: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 181
NOVA (Datenschnitt 01.10.2020)		
Gesamt	k. A.	k. A.
PARP-Inhibitor	k. A.	45 (24,9) ^a
a. Fehlende Informationen zur Folgetherapie bei 51 (28,2 %) Patientinnen. k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 28: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, Studie SOLO2

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Olaparib N = 196	Placebo N = 99
SOLO2 (Datenschnitt 03.02.2020)		
Gesamt	k. A.	k. A.
PARP-Inhibitor	k. A. (10)	38 ^a (38,4)
a. eigene Berechnung gemäß [45] k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang E– Ergänzende Darstellung zum Design der Studie NORA

Tabelle 29: Charakterisierung der vom pU zusätzlich eingeschlossenen Studie NORA – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ZL-2306-001 (NORA)	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit platinsensitivem Rezidiv ^b eines Ovarialkarzinoms (high grade serös oder überwiegend high grade serös), die auf eine vorangehende platinhaltige Chemotherapie (komplett oder partiell) angesprochen haben, mit ECOG-PS ≤ 1	Niraparib (N = 177) Placebo (N = 88)	Screening: k. A. Behandlung: k. A. zu Abbruchkriterien Beobachtung: k. A. ^c	32 Zentren in China 06/2017–laufend Datenschnitt: 01.02.2020	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Zur Definition eines Rezidivs (z. B. Rezidivdiagnostik) liegen in den zur Verfügung stehenden Unterlagen keine Informationen vor.</p> <p>c. Es liegen weder endpunktübergreifende noch endpunktspezifische Angaben zur geplanten Beobachtungsdauer vor. Zum Studienverlauf liegt lediglich die Angaben vor, dass die mediane Beobachtungszeit armübergreifend 15,8 Monate betrug.</p> <p>ECOG-PS: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 30: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU zusätzlich eingeschlossenen Studie NORA – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Niraparib vs. Placebo		
NORA	Niraparib 300 mg (3 x 100 mg) oral, 1-mal täglich ^a Dosisanpassungen: k. A.	Placebo 3 Kapseln oral, 1-mal täglich ^a
<p>Vorbehandlung Erforderlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 platinbasierte Chemotherapien <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erstlinien-Chemotherapie: Patientinnen mussten auf die Therapie komplett oder partiell angesprochen haben ▫ Zweitlinien-Chemotherapie mit ≥ 4 Zyklen <p>Nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aszitesdrainage während 2 Zyklen der letzten Chemotherapie <p>Begleitbehandlung: k. A.</p>		
<p>a. Mit einem Protokoll Amendment nach 16 eingeschlossenen Patientinnen (11 im Niraparib-Arm und 5 im Placeboarm), wurde von einer festen Startdosierung mit 300 mg (3 Kapseln) Niraparib bzw. 3 Kapseln Placebo auf eine individuelle Startdosierung, abhängig vom Baseline Körpergewicht und der Baseline Thrombozytenzahl, umgestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Baseline Körpergewicht ≥ 77 kg und Baseline Thrombozytenzahl ≥ 150 000/μL: 300 mg (3 Kapseln) Niraparib bzw. 3 Kapseln Placebo ▫ bei Baseline Körpergewicht < 77 kg oder Baseline Thrombozytenzahl < 150 000/μL: 200 mg (2 Kapseln) Niraparib bzw. 2 Kapseln Placebo <p>k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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