



IQWiG-Berichte – Nr. 867

# **Niraparib (Ovarialkarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A19-88  
Version: 1.0  
Stand: 13.01.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

15.10.2019

## **Interne Auftragsnummer**

A19-88

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Bent Müller
- Christiane Balg
- Tatjana Herrmanns
- Corinna Kiefer
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	11
2.3.2 Studiencharakteristika .....	12
2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich .....	31
2.3.4 Prüfung der Homogenitätsannahme .....	33
2.3.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	33
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>34</b>
2.4.1 Analysen des pU für adjustierten indirekten Vergleich ungeeignet .....	34
2.4.2 Eingeschlossene Endpunkte .....	34
2.4.3 Verzerrungspotenzial.....	36
2.4.4 Ergebnisse .....	39
2.4.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	46
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>46</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	46
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	47
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>49</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>53</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	53
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	53
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	54
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	54
2.7.3.2 Studienpool .....	55

2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	56
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	56
2.7.5.1	Studiendesign und Population .....	56
2.7.5.2	Verzerrungspotenzial .....	58
2.7.5.3	Ergebnisse .....	61
2.7.5.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse .....	61
2.7.5.3.2	Berücksichtigte Endpunkte .....	63
2.7.5.3.3	Studienergebnisse .....	67
2.7.5.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	67
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	68
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A) .....	68
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A) .....	68
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	68
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	69
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	70
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	70
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	70
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	70
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	71
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>72</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>72</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	72
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	72
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	72
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	76
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>76</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	76
3.2.2	Verbrauch .....	76

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	77
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	77
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	77
3.2.6	Versorgungsanteile .....	77
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>77</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>79</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>79</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>79</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>80</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>81</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>81</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>93</b>
	<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>96</b>
	<b>Anhang B – Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien .....</b>	<b>98</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib .....	4
Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib .....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib .....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib .....	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib.....	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib .....	25
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib .....	30
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib .....	33
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Olaparib vs. Niraparib .....	36
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib .....	37
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib.....	40
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib vs. Olaparib .....	47
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib im Vergleich zu Olaparib.....	47
Tabelle 17: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	48
Tabelle 18: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	79
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	80
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin.....	81
Tabelle 21: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (NOVA) .....	98
Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (Studie 19).....	99
Tabelle 23: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (SOLO2) .....	100

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib .....	12
Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und der Vergleichstherapie Olaparib .....	56
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, gBRCAmut-Kohorte .....	96
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, non-gBRCAmut-Kohorte .....	96
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, Studie 19 .....	97
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, SOLO2.....	97

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CA-125	Cancer-Antigen-125
CFI	chemotherapiefreies Intervall
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
EWB	Emotional Wellbeing (emotionales Wohlbefinden)
FACT-O	Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FOSI-8	FACT Ovarian Symptom Index-8
FWB	Functional Wellbeing (funktionales Wohlbefinden)
gBRCAmut	BRCA-Keimbahnmutation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Response System
non-gBRCAmut	ohne BRCA-Keimbahnmutation
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PWB	Physical Wellbeing (physisches Wohlbefinden)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SWB	Social Wellbeing (soziales Wohlbefinden)
TOI	Trial Outcome Index
UE	unerwünschtes Ereignis
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. Niraparib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2019 übermittelt.

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 15.10.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib

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

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

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

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

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit Niraparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

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

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

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

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

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

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

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

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

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

### ***Morbidität***

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

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

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

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

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

### ***Nebenwirkungen***

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

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Niraparib im Vergleich zu Olaparib wie folgt bewertet:

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

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

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

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

Tabelle 3: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

**Ergänzender Hinweis**

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

## 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 platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Niraparib

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

Bei gleicher Genese und Histomorphologie werden die Karzinome von Ovar, Eileiter und Peritoneum gemäß S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren gemeinsam klassifiziert [3]. 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:

- Studienliste zu Niraparib (Stand zum 29.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Niraparib (letzte Suche am 29.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Niraparib (letzte Suche am 26.08.2019)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.07.2019)

- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 26.08.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Niraparib (letzte Suche am 30.10.2019)
- Suche in Studienregistern zu Olaparib (letzte Suche am 22.11.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Niraparib gegenüber Olaparib identifiziert.

Der pU identifiziert 3 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Durch die Überprüfung des Studienpools wurden für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3.1) keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit einer Studie auf der Seite von Niraparib und 2 Studien auf der Seite von Olaparib vor. Da im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Niraparib vorliegt 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 der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
<b>Niraparib vs. Brückenkomparator</b>			
PR-30-5011-C (NOVA <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
<b>Olaparib vs. Brückenkomparator</b>			
D0810C00019 (Studie 19 <sup>b</sup> )	nein	nein	ja
D0816C00002 (ENGOT-Ov21, (SOLO2 <sup>b</sup> ))	nein	nein	ja
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war			
b. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein. Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

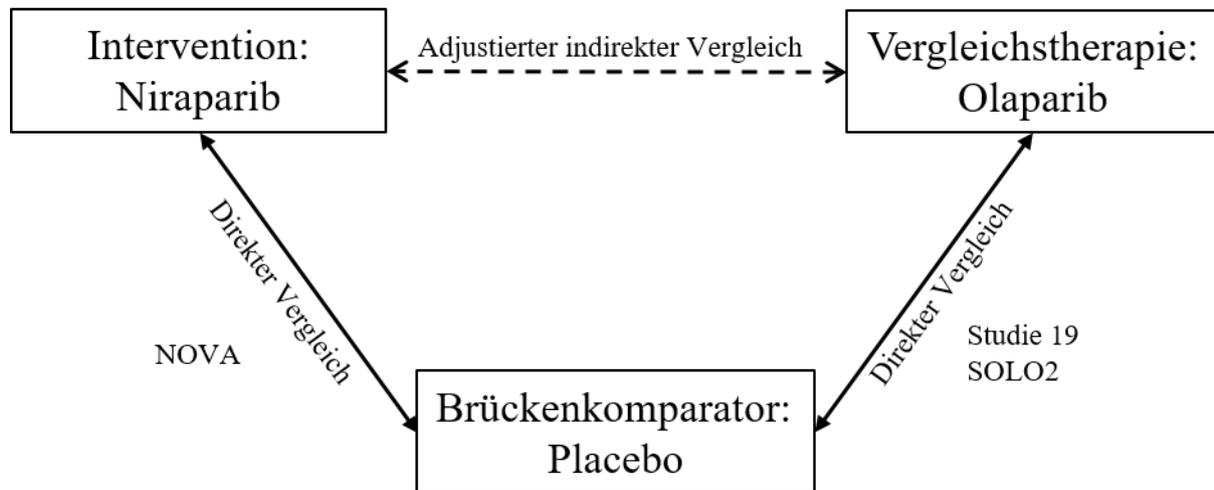


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Olaparib

Die Bewertung des Zusatznutzens wird übereinstimmend mit der Fragestellung unabhängig vom Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutationsstatus der Patientinnen durchgeführt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Patientenpopulationen nach BRCA-Mutationsstatus aufgeteilt hat (siehe Abschnitt 2.4.1).

Die auf der Olaparibseite eingeschlossenen Studien 19 und SOLO2 waren bereits Gegenstand der Nutzenbewertung von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet (zuletzt A18-36 [4]). Der pU stützt sich bei der Beschreibung der Studien sowie den Ergebnissen in großem Umfang auf Modul 4 des Dossiers des Zulassungsinhabers von Olaparib [5], ohne diese Quelle in der Liste der eingeschlossenen Studien zu benennen. Zudem berücksichtigt der pU den Bewertungsbericht des IQWiG zu Olaparib und die darin dargestellten Daten nicht. Abweichend vom Vorgehen des pU wird diese Quelle in der vorliegenden Bewertung mit einbezogen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Intervention vs. Brückenkomparator</b>						
NOVA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit platin sensitivem Rezidiv <sup>b</sup> eines Ovarialkarzinoms <sup>c</sup> , die auf eine vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben <sup>d</sup> , mit ECOG-PS ≤ 1	<b>Gesamtpopulation</b> Niraparib: N = 372 Placebo: N = 181  <b>Kohorte 1<sup>e</sup> (gBRCAmut)</b> Niraparib (n = 138) Placebo (n = 65)  <b>Kohorte 2<sup>e</sup> (non-gBRCAmut)</b> Niraparib (n = 234) Placebo (n = 116)	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression <sup>f</sup> , inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up, oder Tod  Beobachtung <sup>g</sup> : 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–laufend Datenschnitt: 30.05.2016	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkompator</b>						
Studie 19	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv <sup>b</sup> eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen <sup>h</sup> haben, mit ECOG-PS ≤ 2	<b>Gesamtpopulation</b> Olaparib (N = 136) Placebo (N = 129)	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST <sup>i</sup> , Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung  Beobachtung <sup>g</sup> : 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 <b>Datenschnitte<sup>j</sup>:</b> ▪ 30.06.2010 (primäre Analyse) ▪ Dezember 2011 ▪ 26.11.2012 ▪ 31.01.2014 ▪ 03.09.2015 ▪ 09.05.2016 (letzter Datenschnitt)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SOLO2	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv <sup>b</sup> eines BRCA-mutierten high-grade serösen oder endometrioiden Ovarialkarzinoms, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben <sup>k</sup> , mit ECOG-PS $\leq$ 1	<b>Hauptkohorte<sup>l</sup></b> Olaparib (N = 196) Placebo (N = 99)	Screening: $\leq$ 28 Tage  Behandlung: bis zu einer Krankheitsprogression gemäß RECIST <sup>i</sup> , Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung  Beobachtung <sup>g</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse	<b>Hauptkohorte</b> 119 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich  08/2013–laufend <b>Datenschnitt:</b> 19.09.2016 (primäre Analyse <sup>m</sup> )	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<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. Für die Studie initial geplante Kohorten. 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. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. 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>i. Im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes konnten die Patientinnen weiter mit der Studienmedikation behandelt werden, so lange sie von der Behandlung profitierten und keine anderen Abbruchgründe vorlagen.</p> <p>j. davon für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitte: 30.06.2010: primäre Analyse nach 153 Progressionsereignissen; 09.05.2016: letzter Datenschnitt nach Versterben von 79 % der Patientinnen</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 Nutzenbewertung A18-36 [4]).</p> <p>m. primäre Analyse nach 187 Progressionsereignissen</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BRCAm: BRCA-mutiert; BRCAwt: BRCA-Wildtyp; 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: Positronen-Emissions-Tomografie; 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 Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Intervention vs. Brückenkomparator</b>		
NOVA	Niraparib 300 mg (3 x 100 mg), oral, 1-mal täglich immer zur selben Tageszeit, vorzugsweise am Morgen  Die Studienmedikation wurde kontinuierlich verabreicht. Die Studie wurde in Zyklen von 28 Tagen unterteilt.  <b>Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen</b> 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
<b>Vorbehandlung</b>		
<b>Erforderlich:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 2</math> platinbasierte Vortherapien (nicht notwendigerweise sequenziell)           <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vorletzte platinbasierte Chemotherapie (ausschlaggebend für die Definition als platinsensitiv):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansprechen der Patientin auf die Therapie mit komplettem oder partiellem Ansprechen</li> <li>- Krankheitsprogression <math>&gt; 6</math> Monate nach der letzten Dosis der platinbasierten Therapie</li> </ul> </li> <li>▫ letzte platinbasierte Chemotherapie mit <math>\geq 4</math> Zyklen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansprechen der Patientin auf die Therapie mit komplettem oder partiellem Ansprechen</li> <li>- 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</li> <li>- keine messbare Läsion <math>&gt; 2</math> cm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aszitesdrainage während 2 Zyklen der letzten Chemotherapie</li> <li>▪ <math>\leq 1</math> Woche vor Studienbeginn: palliative Radiotherapie, die innerhalb einer Woche <math>&gt; 20</math> % des Knochenmarks umfasst</li> <li>▪ PARP-Inhibitoren</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<b>Erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide in stabiler Dosierung, falls die Therapie <math>\geq 4</math> Wochen vor Studienbeginn initiiert wurde</li> <li>▪ Palliative Radiotherapie bei kleinen, bereits existierenden Metastasen, die nicht auf lokale oder systemische Analgetika ansprechen.</li> <li>▪ Prophylaktische Zytokine<sup>a</sup></li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemotherapie, Hormontherapie (Hormonersatztherapie akzeptabel)</li> <li>▪ Vakzine</li> <li>▪ Medikamente, die das korrigierte QT-Intervall verlängern</li> </ul>		

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

Studie	Intervention	Vergleich
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator</b>		
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 <sup>b</sup> . Dosiserhöhungen nach vorheriger Reduktion waren nicht erlaubt		
<b>Vorbehandlung</b>		
<b>Erforderlich:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 2</math> platinbasierte Chemotherapien (nicht notwendigerweise sequenziell) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vorletzte platinhaltige Chemotherapie ausschlaggebend für Definition als platin sensitiv mit Krankheitsprogression <math>\geq 6</math> Monate nach letzter Dosis der platinhaltigen Chemotherapie</li> <li>▫ letzte platinhaltige Chemotherapie mit <math>\geq 4</math> Zyklen und partiellem oder komplettem Ansprechen; letzte Dosis innerhalb 8 Wochen vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PARP-Inhibitoren</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<b>Erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide sowie Bisphosphonate bei Knochenerkrankungen, jeweils in stabiler Dosis bei Start der Einnahme mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▪ 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</li> <li>▪ Antiemetika, Antidiarrhoika (nicht routinemäßig prophylaktisch)</li> <li>▪ Warfarin, subkutanen Heparin</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemotherapien, Immuntherapie, Hormontherapie (Hormonersatztherapie ist akzeptabel) oder andere neuartige Mittel</li> <li>▪ G-CSF / GM-CSF und Erythropoietin-Prophylaxe im 1. Behandlungszyklus</li> <li>▪ potente CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise -Induktoren, sowie Medikamente, pflanzliche Präparate oder Lebensmittel (bspw. Grapefruitsaft, Sternfrucht) mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität</li> </ul>		

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

Studie	Intervention	Vergleich
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
Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Toxizität möglich <sup>b</sup>		
<b>Vorbehandlung</b>		
<b>Erforderlich:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 2</math> platinbasierte Chemotherapien (nicht notwendigerweise sequenziell) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vorletzte platinhaltige Chemotherapie ausschlaggebend für Definition als platinsensitiv mit Krankheitsprogression <math>\geq 6</math> Monate nach letzter Dosis der platinhaltigen Chemotherapie</li> <li>▫ letzte platinhaltige Chemotherapie mit <math>\geq 4</math> Zyklen und partiellem oder komplettem Ansprechen; letzte Dosis innerhalb 8 Wochen vor Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PARP-Inhibitoren</li> <li>▪ Bevacizumab begleitend zur letzten platinhaltigen Chemotherapie vor Studieneinschluss</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b>		
<b>Erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide zur Symptomkontrolle bei Hirnmetastasen sowie Bisphosphonate oder Denosumab bei Knochenerkrankungen, jeweils in stabiler Dosis bei Start der Einnahme mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▪ palliative Radiotherapie zur Schmerzbehandlung von bereits bei Studienbeginn bestehenden Knochenmetastasen, so lange kein Hinweis auf Krankheitsprogression</li> <li>▪ Antiemetika, Antidiarrhoika</li> <li>▪ G-CSF bei febriler Neutropenie</li> <li>▪ Warfarin, subkutanes Heparin</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubt:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemotherapie, andere Krebstherapie, Immuntherapie, Hormontherapie (Hormonersatztherapie akzeptabel), Radiotherapie, biologische Therapie oder andere neuartige Wirkstoffe und Prüfpräparate</li> <li>▪ potente CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise -Induktoren, sowie Medikamente, pflanzliche Präparate oder Lebensmittel mit bekannter CYP3A4-Enzymaktivität</li> </ul>		
<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>		

## Studiendesign

### NOVA (Studie mit Niraparib)

Bei der Studie NOVA handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Niraparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingeschlossen, die auf die vorangehende platinhaltige Chemotherapie

komplett oder partiell angesprochen hatten. Die Patientinnen wurden gemäß ihres BRCA-Keimbahnmutationsstatus 2 Kohorten zugeteilt (mit BRCA-Keimbahnmutationen [gBRCAmut] und ohne BRCA-Keimbahnmutationen [non-gBRCAmut]). 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. Hiervon wurden 203 Patientinnen der Kohorte gBRCAmut und 350 Patientinnen der Kohorte non-gBRCAmut zugeteilt. Diese wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit Niraparib (N: 372 [gBRCAmut: 138; non-gBRCAmut: 234]) oder Placebo (N: 181 [gBRCAmut: 65; non-gBRCAmut: 116]) zugeordnet. Die 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 [6]. Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität waren in der Studie erlaubt und fanden im Studienverlauf bei 73% der Patientinnen statt.

Die Behandlung mit Niraparib erfolgte bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler anhaltender Toxizität, Risiko für die Patientin nach Einschätzung des Prüfarztes, Rückzug der Einwilligungserklärung, schweren Protokollverletzungen oder Schwangerschaft. 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, Positronen-Emissions-Tomografie [PET]) 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 so lange sie aus Sicht der Ärztin bzw. des Arztes von der Behandlung profitierten und diese akzeptabel war.

Patientinnen konnten nur im Notfall entblindet werden oder wenn sie an einer weiteren Studie zu Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-(PARP)-Inhibitoren teilnehmen wollten. Eine Entblindung zur Entscheidung über Folgetherapien nach Krankheitsprogression war nicht vorgesehen. Einen Wechsel zur Behandlung mit Niraparib für Patientinnen unter Placebo war ebenfalls nicht vorgesehen.

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

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

Bei der Studie 19 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem 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, jedoch wurde dieser nach dem primären Datenschnitt bei den Patientinnen bestimmt. 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 randomisiert, 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 [7].

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 nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 konnten Patientin und Ärztin bzw. Arzt individuell auf Anfrage beim Sponsor entblindet werden, sofern essenziell für den Schutz der Patientinnen. 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, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

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

Auch bei der Studie SOLO2 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudien 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 randomisiert 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) mit gleichem Studienprotokoll. Diese Kohorte wird nicht berücksichtigt, da hieraus keine relevanten Zusatzinformationen zu erwarten sind (siehe Nutzenbewertung A18-36 [4]).

Die Behandlung mit Olaparib erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus [7].

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Im Ermessen der Prüferin oder des Prüfers 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. Der Cancer-Antigen-125(CA-125)-Spiegel wurde zwar regelhaft erhoben, ein erhöhter CA-125-Spiegel war aber kein Abbruchkriterium.

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.

### **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

<b>Studie</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>NOVA</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Entblindung oder bis zur finalen Überlebenszeitanalyse
Morbidität Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, FOSI-8)	8 Wochen (± 2 Wochen) nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) SUEs	keine Nachbeobachtung nach letzter Gabe der Studienmedikation 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation
<b>Studie 19</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder finaler Überlebenszeitanalyse
Morbidität	keine patientenrelevante Endpunkte erhoben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O)	bis zur Krankheitsprogression <sup>a</sup>
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
<b>SOLO2</b>	
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
Nebenwirkungen UEs / SUEs spezifische UEs (myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie / weitere Neubildungen)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation unbegrenzte Beobachtung über das Behandlungsende hinaus
<p>a. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mit Amendement 4 des Protokolls (02.11.2010) basierend auf den Ergebnissen des primären Datenschnitts nicht länger als notwendig erachtet.</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-8: FACT Ovarian Symptom Index-8; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten in den Studien NOVA, 19 und SOLO2 sind für die Endpunkte 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 Zeitraum erhoben werden.

Abweichend hiervon wurden in der Studie SOLO2 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.

### **Datenschnitte**

- Für die Studie NOVA liegt bisher 1 a priori geplanter Datenschnitt (30.05.2016) zur primären Analyse vor. Dieser war nach 98 Progressionsereignissen in der gBRCAmut-Kohorte und 98 Progressionsereignissen in der Subgruppe der Patientinnen der gBRCA-Kohorte mit homologer Rekombinations-Defizienz geplant. Zu diesem Datenschnitt liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten vor. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.
- Für die Studie 19 war als finaler Datenschnitt eine Auswertung des Gesamtüberlebens nach Versterben von etwa 85 % der Patientinnen geplant, der vorliegende 6. Datenschnitt (09.05.2016) fand nach Versterben von 79 % der Patientinnen statt. Für die Nutzenbewertung liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte außer der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils Daten zum 6. Datenschnitt vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind ausschließlich Daten zum 1. Datenschnitt (30.06.2010) verfügbar, da diese lediglich 1-mal ausgewertet und deren Erhebung anschließend basierend auf den Ergebnissen der Auswertung abgebrochen wurde.
- Für die Studie SOLO2 liegt bisher 1 a priori geplanter Datenschnitt (19.09.2016) zur primären Analyse nach 187 Progressionsereignissen vor. Zu diesem Datenschnitt liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten vor. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Studienpopulation**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	NOVA		Studie 19		SOLO2	
	Niraparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
	N <sup>a</sup> = 372	N <sup>a</sup> = 181	N <sup>a</sup> = 136	N <sup>a</sup> = 129	N <sup>a</sup> = 196	N <sup>a</sup> = 99
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (10)	60 (10)	59 (11)	59 (10)	57 (9)	57 (9)
Abstammung, n (%)						
weiß	324 (87,1)	156 (86,2)	130 (96)	126 (98)	173 (88)	91 (92)
nicht weiß	48 (12,9) <sup>b</sup>	25 (13,8) <sup>b</sup>	6 (4) <sup>b</sup>	3 (2) <sup>b</sup>	23 (12) <sup>b</sup>	8 (8) <sup>b</sup>
Region, n (%)						
Europa	– <sup>c</sup>	– <sup>d</sup>	95 (70) <sup>b, e</sup>	89 (69) <sup>b, e</sup>	114 (58 <sup>b</sup> )	62 (63 <sup>b</sup> )
andere	– <sup>c</sup>	– <sup>d</sup>	41 (30) <sup>b</sup>	40 (31) <sup>b</sup>	82 (42 <sup>b</sup> )	37 (37 <sup>b</sup> )
gBRCA-Mutation, n (%)						
ja	138 (37,1 <sup>b</sup> )	65 (35,9 <sup>b</sup> )	53 (39,0) <sup>b, f, g</sup>	43 (33,3) <sup>b, f, g</sup>	193 (98,5) <sup>b, h</sup>	99 (100) <sup>b, h</sup>
nein <sup>i</sup>	234 (62,9 <sup>b</sup> )	116 (64,1 <sup>b</sup> )	78 (57,4) <sup>b</sup>	80 (62,0) <sup>b</sup>	2 (1,0) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>b</sup>
fehlend	0 (0)	0 (0)	5 (3,7 <sup>b</sup> )	6 (4,7 <sup>b</sup> )	1 (0,5)	0 (0)
Histologie, n (%)						
serös	332 (89,2 <sup>b</sup> )	169 (93,4 <sup>b</sup> )	136 (100)	129 (100)	183 (93,4)	86 (86,9)
nicht serös	23 (6,2) <sup>b</sup>	7 (3,9) <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	12 (6,1) <sup>j</sup>	13 (13,1) <sup>j</sup>
fehlend	17 (4,6) <sup>b</sup>	5 (2,8) <sup>b</sup>	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)
unbekannt	0 (0)	1 (0,6) <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	NOVA		Studie 19		SOLO2	
	Niraparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
	N <sup>a</sup> = 372	N <sup>a</sup> = 181	N <sup>a</sup> = 136	N <sup>a</sup> = 129	N <sup>a</sup> = 196	N <sup>a</sup> = 99
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	3,7 (2,4)	3,8 (2,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
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) <sup>b</sup>	73 (40,3) <sup>b</sup>	76 (55,9)	66 (51,2)	87 (44,4)	39 (39,4)
unbekannt	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Anzahl vorangehender platinhaltiger Chemotherapien, n (%)						
< 2	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	253 (68,0)	124 (68,5)	76 (55,9)	84 <sup>k</sup> (65,1)	110 (56,1)	62 (62,6)
≥ 3	118 (31,7)	56 (30,9)	60 (44,1) <sup>b</sup>	45 (34,9) <sup>b</sup>	85 (43,4) <sup>b</sup>	37 (37,4) <sup>b</sup>
unbekannt	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
FIGO-Stadium bei Diagnose, n (%)						
Stadium 0	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stadium I <sup>l</sup>	14 (3,8) <sup>b</sup>	11 (6,1) <sup>b</sup>	3 (2,2) <sup>b</sup>	4 (3,1) <sup>b</sup>	6 (3,1) <sup>b</sup>	2 (2,0) <sup>b</sup>
Stadium II <sup>m</sup>	31 (8,3) <sup>b</sup>	4 (2,2) <sup>b</sup>	11 (8,1) <sup>b</sup>	8 (6,2) <sup>b</sup>	17 (8,7) <sup>b</sup>	6 (6,1) <sup>b</sup>
Stadium III <sup>n</sup>	268 (72,0) <sup>b</sup>	132 (72,9) <sup>b</sup>	103 (75,7) <sup>b</sup>	98 (76,0) <sup>b</sup>	142 (72,4) <sup>b</sup>	79 (79,8) <sup>b</sup>
Stadium IV	58 (15,6)	33 (18,2)	17 (12,5)	17 (13,2)	29 (14,8)	12 (12,1)
unbekannt	0 (0)	1 (0,65) <sup>b</sup>	2 (1,5)	2 (1,6)	2 (1,0)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	NOVA		Studie 19		SOLO2	
	Niraparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
	N <sup>a</sup> = 372	N <sup>a</sup> = 181	N <sup>a</sup> = 136	N <sup>a</sup> = 129	N <sup>a</sup> = 196	N <sup>a</sup> = 99
Tumorgrad <sup>o</sup> , n (%)						
G1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G2	16 (4,3 <sup>b</sup> )	10 (5,5 <sup>b</sup> )	36 (26,5)	34 (26,4)	16 (8,2)	6 (6,1)
G3	121 (32,5 <sup>b</sup> )	67 (37,0 <sup>b</sup> )	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 <sup>b</sup> )	1 (0,6 <sup>b</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
high-grade	200 (53,8 <sup>b</sup> )	90 (49,7 <sup>b</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nicht beurteilbar	15 (4,0 <sup>b</sup> )	8 (4,4 <sup>b</sup> )	1 (0,7)	2 (1,6)	7 (3,6)	5 (5,1)
unbekannt	17 (4,6 <sup>b</sup> )	5 (2,8 <sup>b</sup> )	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)
unbekannt	0 (0) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	2 (1,5)	2 (1,6)	2 (1,0)	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)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	NOVA		Studie 19		SOLO2	
	Niraparib N <sup>a</sup> = 372	Placebo N <sup>a</sup> = 181	Olaparib N <sup>a</sup> = 136	Placebo N <sup>a</sup> = 129	Olaparib N <sup>a</sup> = 196	Placebo N <sup>a</sup> = 99
Vorangehende <sup>p</sup> zytoreduktive Operation, n (%)						
ja	k. A.	k. A.	44 (32,4)	40 (31,0)	18 (9,2)	10 (10,1)
nein	k. A.	k. A.	92 (67,6) <sup>b</sup>	89 (69,0) <sup>b</sup>	178 (90,8)	89 (89,9)
Therapieabbruch, n (%)	274 (73,7)	163 (90,1)	117 (86,0) <sup>b</sup>	127 (98,4) <sup>b</sup>	112 (57,1) <sup>b</sup>	86 (86,9) <sup>b</sup>
Studienabbruch <sup>q</sup> , n (%)	106 (28,5)	65 (35,9)	97 (71,3) <sup>b</sup>	103 (79,8) <sup>b</sup>	55 (28,1) <sup>b</sup>	37 (37,4) <sup>b</sup>
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (&gt;10 Prozent).</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. USA und Kanada: 149 (40,1 %); Westeuropa, Australasien und Israel: 211 (56,7 %); Osteuropa, Lateinamerika und Asien: 12 (3,2 %)</p> <p>d. USA und Kanada: 72 (39,8 %); Westeuropa, Australasien und Israel: 103 (56,9 %); Osteuropa, Lateinamerika und Asien: 6 (3,3 %)</p> <p>e. einschließlich Russland und Israel</p> <p>f. entweder basierend auf Messung mittels Tests der Unternehmen Myriad bzw. Foundation Medicine oder basierend auf den Angaben im Prüfbogen zu Studienbeginn</p> <p>g. Werte basierend auf der Anzahl randomisierter Patientinnen mit BRCA-Mutation (Olaparib: 74 Patientinnen vs. Placebo: 62 Patientinnen)</p> <p>h. bestätigt mittels lokaler Messung oder mittels Test des Unternehmens Myriad</p> <p>i. Patientinnen können somatische BRCA-Mutationen aufweisen.</p> <p>j. hauptsächlich endometrioid (Olaparib: 4,6 %; Placebo: 8,1 %); ansonsten gemischt epithelial (Olaparib: 1,5 %; Placebo: 4,0 %) sowie 1 Patientin im Placeboarm mit gleichzeitiger Angabe von serös, papilliferum und endometrioid</p> <p>k. Diskrepanz zwischen Tabellen in Studienunterlagen, da für 1 Patientin zunächst fälschlicherweise kein Eintrag erfolgte</p> <p>l. zusammengesetzt aus den Stadien I, IA, IB und IC (in der Studie 19 gab es nur Stadium IB und IC)</p> <p>m. zusammengesetzt aus den Stadien II, IIA, IIB, IIC</p> <p>n. zusammengesetzt aus den Stadien III, IIIA, IIIB, IIIC</p> <p>o. Zum Tumorgrading wurden unterschiedliche Systeme verwendet. Aus den Studienunterlagen lassen sich keine dezidierten Angaben zu den verwendeten Gradingssystemen entnehmen.</p> <p>p. Vorangehend bedeutet für Studie SOLO2, dass die zytoreduktive Operation nach dem letzten Progress und vor Randomisierung war.</p> <p>q. einschließlich Studienabbruch aufgrund von Tod</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 weiß und einem 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 19 überwiegend keine BRCA-Keimbahnmutation aufwiesen. Ein auffälliger Unterschied zeigt sich auch im Hinblick auf den Tumorgrad. Diese Aspekte werden in der Ähnlichkeitsprüfung in Abschnitt 2.3.3 ausführlich diskutiert.

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>		
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>Niraparib vs. Brückenkomparator</b>	<b>Niraparib</b>	<b>Placebo</b>
<b>NOVA</b>	N = 372	N = 181
Behandlungsdauer [Monate <sup>a</sup> ]		
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		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben	
Nebenwirkungen		k. A.
<b>Olaparib vs. Brückenkomparator</b>	<b>Olaparib</b>	<b>Placebo</b>
<b>Studie 19<sup>b</sup></b>	N = 136	N = 129
Behandlungsdauer [Monate <sup>a</sup> ]		
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		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
<b>SOLO2</b>	N = 196	N = 99
Behandlungsdauer [Monate <sup>c</sup> ]		
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.	k. A.
Morbidität		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
a. eigene Berechnung aus Angaben in Tagen		
b. Datenschnitt 09.05.2016		
c. eigene Berechnung aus Angaben in Wochen		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Zwischen den Behandlungsarmen der Studien NOVA, 19 und SOLO2 bestehen Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Gesamtpopulation. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind in allen Studien auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen.

Auch zwischen den Studien unterscheidet sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Die Studien NOVA und 19 zeigen eine vergleichbare Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Demgegenüber unterscheiden sich die beiden Olaparibstudien 19 und SOLO2 deutlich in ihrer Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Dies ist hauptsächlich auf eine in Studie 19 im Olaparibarm im Median um etwa 11 Monate früher eintretende Krankheitsprogression zurückzuführen, mit der die Behandlung sowie die Beobachtung der meisten Endpunkte planmäßig endete.

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

Aus den im vorherigen Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Studiencharakteristika ergeben sich mehrere die Ähnlichkeit der Studien betreffende Aspekte. Diese werden im Folgenden ausführlicher diskutiert.

#### **Ähnlichkeit der Studiendurchführung**

##### ***Behandlungs- und Beobachtungsdauer***

Die mediane Behandlungsdauer im Brückenarm (Placebo) ist mit 5,4 Monaten für die Studie NOVA, 4,6 Monaten für die Studie 19 und 5,6 Monaten für die Studie SOLO2 vergleichbar. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben lag bei 15 Monate in der Studie NOVA und bei 25,1 Monate für die Studie SOLO2. Für die Studie 19 lagen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich bedeutet dies, dass endpunkt- und auswertungsspezifisch geprüft werden muss, ob die unterschiedlichen Beobachtungszeiten eine Rolle spielen. Sofern zeitadjustierte Analysen (Effektmaß Hazard Ratio) vorliegen und keine Heterogenität zwischen den Olaparibstudien beobachtet wird, wird davon ausgegangen, dass diese Unterschiede akzeptabel sind.

Des Weiteren wurden in allen Studien Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen mit wenigen Ausnahmen nicht weit über das Behandlungsende hinaus beobachtet. In der Studie NOVA wurden UEs während der Behandlung erfasst und nur SUEs 30 Tage über das Behandlungsende hinaus. Für die Studien 19 und SOLO2 wurden Endpunkte zu UEs bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation beobachtet. Die Unterschiede in der Nachbeobachtung für Endpunkte zu UEs zwischen der Studie NOVA auf der einen Seite und den Studien 19 und SOLO2 auf der anderen Seite sind so gering, dass hierfür die Ähnlichkeitsannahme nicht verworfen wird.

##### ***Ähnlichkeit des Brückenkomparators***

Die Patientinnen im Placeboarm wurden in den 3 Studien NOVA, 19 und SOLO2 ähnlich behandelt und beobachtet. In allen 3 Studien wurden die Patientinnen einer regelmäßigen

radiologischen Diagnostik zur Krankheitsprogression unterzogen. In der Studie NOVA wurden die Patientinnen die ersten 14 Behandlungszyklen (ca. 14 Monate) alle 8 Wochen radiologisch untersucht und nach Zyklus 14 alle 12 Wochen. In den Studien 19 und SOLO2 fanden sie radiologischen Untersuchungen in der ersten Phase alle 12 Wochen statt und nach 60 Wochen (Studie 19) bzw. nach 72 Wochen (SOLO2) alle 24 Wochen. Die Untersuchungsintervalle der Studien werden als hinreichend ähnlich betrachtet.

### ***Entblindung und Folgetherapien***

Unterschiede zwischen der Studie NOVA auf der Niraparibseite und den Studien 19 und SOLO2 auf der Olaparibseite bestehen hingegen bei der Entblindung. Für die Studien 19 und SOLO2 war eine Entblindung möglich um eine informierte Entscheidung über Folgetherapien zu treffen. Demgegenüber war eine Entblindung in der Studie NOVA zur Entscheidung über Folgetherapien nicht vorgesehen. Dies hatte jedoch keinen größeren Einfluss auf die Wahl der Folgetherapien. So war nach Therapieabbruch in allen eingeschlossenen Studien Chemotherapie die mit Abstand häufigste Folgetherapie (siehe Anhang B).

### **Ähnlichkeit der Patientenpopulation**

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen sind zwischen den Placeboarmen der Studien größtenteils vergleichbar. In die Studie SOLO2 wurden nur Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutationen eingeschlossen, wohingegen in den Studien NOVA und 19 Patientinnen sowohl mit als auch ohne BRCA-Mutationen eingeschlossen wurden. Da die Zulassung von Niraparib und Olaparib unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus ist, bleibt dies jedoch ohne Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Allerdings sollte der Einfluss des BRCA-Mutationsstatus in einer Subgruppenanalyse untersucht werden, da diskutiert wird, ob der BRCA-Mutationsstatus Einfluss auf die Sensitivität des Tumors gegenüber PARP-Inhibitoren hat [8]. In der Nutzenbewertung zu Olaparib A18-36 [4] wurde jedoch in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet keine Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Mutationsstatus identifiziert (basierend auf Daten der Studien 19 und SOLO2).

In den Studien zeigen sich ebenfalls Unterschiede im Tumorgrad der eingeschlossenen Patientinnen. So weisen im Placeboarm der Studie 19 26 % der Patientinnen einer Tumorgrad G2 auf wohingegen in den beiden anderen Studien dieser Anteil nur bei 6 % liegt. Des Weiteren wurde in der Studie NOVA der Tumorgrad G4 gar nicht erfasst. Dafür konnten Patientinnen in dieser Studie auch nach einem 2-stufigen Gradingssystem (high-grade / low-grade) erfasst werden. Es ist bekannt, dass verschiedene Gradingssysteme für seröse Ovarialkarzinome existieren [9]. Aus den Unterlagen zu der Studie NOVA wird deutlich, dass zu Studieneinschluss kein Tumorgrading bei den Patientinnen durchgeführt wurde und stattdessen Angaben von 2 verschiedenen Gradingssystemen abgefragt wurden.

### Zusammenfassung der Ähnlichkeit

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien NOVA, 19 und SOLO2 zeigt bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen sowie der Studiendurchführung keine größeren Unterschiede. Die Studien werden somit für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo als hinreichend ähnlich angesehen. Auf Endpunktebene gibt es jedoch Unterschiede in der Nachbeobachtung zwischen den Studien NOVA und SOLO2 für den Gesundheitszustand erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2). Für diesen Endpunkt liegen somit keine verwertbaren Daten für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib vor.

### 2.3.4 Prüfung der Homogenitätsannahme

Die Annahme der Homogenität zählt zu den zentralen Annahmen bei adjustierten indirekten Vergleichen (siehe Abschnitt 2.7.5.3.1). Für die beiden eingeschlossenen Studien zu Olaparib erfolgte eine Prüfung auf Heterogenität im Rahmen der metaanalytischen Zusammenfassung für den Bericht A18-36. Dabei wurde für die Ergebnisse der bewerteten Endpunkte keine bedeutsame Heterogenität festgestellt.

### 2.3.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
<b>Niraparib vs. Placebo</b>							
NOVA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Olaparib vs. Placebo</b>							
Studie 19	nein <sup>a</sup>	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 die Studien NOVA und SOLO2 der Einschätzung des pU, der das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie 19 jedoch als niedrig einschätzt.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.1 Analysen des pU für adjustierten indirekten Vergleich ungeeignet**

Der pU führt den indirekten Vergleich separat für 3 Teilpopulationen durch. Er unterteilt hierbei Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation, Patientinnen mit BRCA-Mutationen jeglicher Art und Patientinnen ohne BRCA-Mutationen. Dieses Vorgehen ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht:

- Die Fragestellung des G-BA (wie auch die Zulassung) ist unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus und auch die Nutzenbewertung A18-36 zu Olaparib in der identischen Indikation wurde mutationsunabhängig durchgeführt [4]. Allerdings wäre es sinnvoll Subgruppenanalysen nach BRCA-Mutationsstatus durchzuführen.
- Des Weiteren ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der beiden Olaparibstudien 19 und SOLO2 für alle relevanten Endpunkte nur bei metaanalytischer Betrachtung der beiden Studien eine hinreichende Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.7.5.3.1).
- Zudem gehen Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutationen der Studie NOVA der vom pU vorgenommenen Aufteilung sowohl in die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation, wie auch in die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA-Mutationen jeglicher Art ein und sind so doppelt in der Analyse vertreten. Das Vorgehen ist damit auch methodisch nicht sachgerecht.

Vor diesem Hintergrund wurde der adjustierte indirekte Vergleich in der vorliegenden Bewertung für die jeweiligen Gesamtpopulationen selbst berechnet, sofern ausreichend ergebnissichere Daten für diesen Vergleich vorlagen. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Olaparibstudien ist dabei der Nutzenbewertung A18-36 [4] entnommen.

### **2.4.2 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben

- Morbidität
  - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Gesamtscores des Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]- Grad  $\geq 3$ )
  - 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 (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Olaparib vs. Niraparib

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O Gesamtscore)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE- Grad $\geq 3$ )	spezifische UEs <sup>a</sup>
<b>Niraparib vs. Placebo</b>							
NOVA	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja
<b>Olaparib vs. Placebo</b>							
Studie 19	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
SOLO2	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Betrachtet werden folgende Ereignisse: akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis (zu weiteren spezifischen UEs siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).</p> <p>b. keine verwertbaren Daten vorhanden, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>c. In der Studie NOVA wurden der FACT-O nicht vollständig erhoben, sondern lediglich die 8 Items zur Berechnung des Symptomscores FOSI-8.</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-8: FACT-Ovarian Symptom Index-8; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>							

### 2.4.3 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O Gesamtscore)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
<b>Niraparib vs. Placebo</b>								
NOVA	N	N	<sup>-b</sup>	<sup>-c</sup>	H <sup>d</sup>	N	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>
<b>Olaparib vs. Placebo</b>								
Studie 19	H <sup>e</sup>	H <sup>f, g</sup>	<sup>-b</sup>	H <sup>f, h</sup>	H <sup>f, i</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f, i</sup>	H <sup>f, i</sup>
SOLO2	N	H <sup>g, j</sup>	<sup>-b</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>l</sup>	N	H <sup>l</sup>	H <sup>l</sup>
<p>a. Betrachtet werden folgende Ereignisse: akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, Pneumonitis (zu weiteren spezifischen UEs siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).</p> <p>b. Keine verwertbaren Daten vorhanden, da in den Studien NOVA und SOLO2 unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung. Für die Studie 19 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.</p> <p>c. In der Studie NOVA wurden der FACT-O nicht vollständig erhoben, sondern lediglich die 8 Items zur Berechnung des Symptomscores FOSI-8.</p> <p>d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (8,2 Monate) und dem Kontrollarm 5,4 (Monate)</p> <p>e. hoher Anteil an Patientinnen mit falscher Klassifizierung bei der stratifizierten Blockrandomisierung in der gesamten Studienpopulation (Olaparib: 35,3 %, Placebo: 24,0 %)</p> <p>f. aufgrund des endpunktübergreifenden hohen Verzerrungspotenzials</p> <p>g. Patientinnen im Interventionsarm konnten nach einem Progress im Ermessen der Ärztin oder des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib bekommen. Anzahl der Patientinnen und Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt.</p> <p>h. mehr als 10 % fehlende und dadurch nicht berücksichtigte Patientinnen zu Baseline in der gesamten Studienpopulation; im Studienverlauf stark unterschiedliche Rücklaufquoten; ergebnisgesteuerter Abbruch der Endpunkterhebung</p> <p>i. 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)</p> <p>j. hoher Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die nach einem Progress auf einen PARP-Inhibitor wechselten (22,2 % als 1. Folgetherapie)</p> <p>k. unterschiedliche Anteile an verwertbaren Daten zu den Erhebungszeitpunkten mit Differenzen bis zu ca. 35 %</p> <p>l. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; großer Unterschied in der medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen dem Interventionsarm (19,4 Monate) und dem Kontrollarm (5,6 Monate)</p>								

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-O Gesamtscore)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 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; H: hoch; N: niedrig; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Die Ergebnisse aller Endpunkte aus den Studien NOVA, 19 und SOLO2 sind bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie NOVA und Abbruch wegen UEs aus den Studien NOVA und SOLO2 potenziell hoch verzerrt. Dies wird im Folgenden begründet.

### NOVA

Für die Studie NOVA ergibt sich für die Ergebnisse zu allen UEs außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial. Aufgrund von deutlich unterschiedlichen medianen Zeiten bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen den Behandlungsarmen (Niraparib: 8,2 Monate vs. Placebo: 5,4 Monate) ist auch von deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen auszugehen und damit verbundenen potenziell informativen Zensierungen.

Für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten der Studie NOVA vor (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).

### Studie 19

Für die Studie 19 ergibt sich für alle Endpunkte bereits allein aufgrund des endpunktübergreifenden hohen Verzerrungspotenzials ein hohes Verzerrungspotenzial. Hinzu kommen weitere endpunktspezifische Gründe (siehe Abschnitt 2.7.5.2).

### SOLO2

Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie SOLO2 zum einen – wie in Studie 19 – potenziell hoch verzerrt, da Patientinnen im Interventionsarm nach einem Progress

im Ermessen der Ärztin oder des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib bekommen konnten. Die Anzahl der Patientinnen und die Dauer dieser Weiterbehandlung sind auch hier nicht bekannt. Zum anderen gab es in der Studie SOLO2 einen hohen Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die nach einem Progress auf einen PARP-Inhibitor wechselten (22,2 % als 1. Folgetherapie [siehe Tabelle 23 in Anhang B]). Die Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind aufgrund unterschiedlicher Anteile an verwertbaren Daten zu den Erhebungszeitpunkten mit Differenzen bis zu ca. 35% potenziell hoch verzerrt. Für die Ergebnisse aller UEs außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs resultiert die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials aus unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. So zeigen sich deutliche Unterschiede in der medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen den Behandlungsarmen (Olaparib: 19,4 Monate vs. Placebo: 5,6 Monate).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit für alle 3 Studien eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.7.5.2).

#### **2.4.4 Ergebnisse**

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Niraparib mit Olaparib bei Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten 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. Dies betrifft insbesondere die Zusammenfassung der Patientengruppe mit unterschiedlichem Mutationsstatus (siehe Abschnitt 2.4.1). Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Olaparibstudien ist dabei der Nutzenbewertung A18-36 [4] entnommen. Dort finden sich auch die zugehörigen Forest Plots. Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben befinden sich in Anhang A.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	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 (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA <sup>a</sup>	372	n. e. 60 (16,1)	181	n. e. 35 (19,3)	0,73 [0,48; 1,13]; 0,155 <sup>b</sup>
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 <sup>c</sup>	136	29,8 [k. A.] 98 (72,1)	129	27,8 [k. A.] 112 (86,8)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,021 <sup>d</sup>
SOLO2 <sup>e</sup>	196	n. e. 45 (23,0)	99	n. e. 27 (27,3)	0,80 [0,50; 1,31]; 0,427 <sup>f</sup>
Gesamt					0,74 [0,59; 0,94] <sup>g</sup> ; 0,011 <sup>h</sup>
<b>indirekter Vergleich über Brückenkompator:<sup>i</sup> Niraparib vs. Olaparib</b>					
					0,99 [0,61; 1,60]; 0,956
<b>Morbidität</b>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
FACT-O Gesamtscore			keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA <sup>a</sup>	367	k. A. 367 (100,0)	179	k. A. 171 (95,5)	–
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 <sup>c</sup>	136	0,1 [k. A.] 132 (97,1)	128	0,3 [k. A.] 119 (93,0)	–
SOLO2 <sup>e</sup>	195	0,1 [k. A.] 192 (98,5)	99	0,2 [k. A.] 94 (94,9)	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	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 <sup>a</sup>	367	k. A. 110 (30,0)	179	k. A. 27 (15,1)	k. A.
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 <sup>c</sup>	136	67,9 [k. A.] 31 (22,8)	128	42,0 [k. A.] 11 (8,6)	1,61 [0,79; 3,46]; 0,218 <sup>d</sup>
SOLO2 <sup>e</sup>	195	n. e. 35 (17,9)	99	n. e. 8 (8,1)	1,64 [0,79; 3,84]; 0,234 <sup>f</sup>
Gesamt					1,62 [0,94; 2,81]; 0,083 <sup>l</sup>
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparator<sup>i</sup>: Niraparib vs. Olaparib</b>					
—m					
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA <sup>a</sup>	367	k. A. 272 (74,1)	179	k. A. 41 (22,9)	k. A.
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 <sup>c</sup>	136	22,9 [k. A.] 59 (43,4)	128	n. e. 28 (21,9)	1,88 [1,20; 3,01]; 0,013 <sup>d</sup>
SOLO2 <sup>e</sup>	195	n. e. 72 (36,9)	99	n. e. 18 (18,2)	1,92 [1,17; 3,33]; 0,012 <sup>f</sup>
Gesamt					1,90 [1,34; 2,68]; < 0,001 <sup>l</sup>
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparator<sup>i</sup>: Niraparib vs. Olaparib</b>					
—m					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	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 <sup>a</sup>	367	k. A. 54 (14,7)	179	k. A. 4 (2,2)	k. A.
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 <sup>c</sup>	136	n. e. 8 (5,9)	128	n. e. 2 (1,6)	1,96 [0,44; 13,68]; 0,528 <sup>d</sup>
SOLO2 <sup>e</sup>	195	n. e. 21 (10,8)	99	n. e. 2 (2,0)	3,71; [1,07; 23,40]; 0,063 <sup>f</sup>
Gesamt					2,79 [0,89; 8,80]; 0,080 <sup>l</sup>
<b>indirekter Vergleich über Brückenkompator<sup>i</sup>: Niraparib vs. Olaparib</b>					
— <sup>m</sup>					
akute myeloische Leukämie					
Niraparib vs. Placebo					
NOVA <sup>a,n</sup>	367	k. A. 0 (0)	179	k. A. 0 (0)	k. A.
Olaparib vs. Placebo					
Studie 19 <sup>c,o</sup>	136	n. e. 0 (0)	128	n. e. 0 (0)	n. b.
SOLO2 <sup>e,o</sup>	195	n. e. 1 (0,5) <sup>p</sup>	99	n. e. 0 (0) <sup>p</sup>	n. b.
<b>indirekter Vergleich über Brückenkompator<sup>i</sup>: Niraparib vs. Olaparib</b>					
— <sup>m</sup>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	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 (%)	
myelodysplastisches Syndrom					
Niraparib vs. Placebo NOVA <sup>a,n</sup>	367	k. A. 3 (0,8)	179	k. A. 0 (0)	k. A.
Olaparib vs. Placebo Studie 19 <sup>c,o</sup>	136	n. e. 0 (0)	128	n. e. 1 (0,8)	n. b.
SOLO2 <sup>e,o</sup>	195	n. e. 1 (0,5) <sup>p</sup>	99	n. e. 0 (0) <sup>p</sup>	n. b.
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparator<sup>i</sup>: Niraparib vs. Olaparib</b>					— <sup>m</sup>
Pneumonitis					
Niraparib vs. Placebo NOVA <sup>a,n</sup>	367	k. A. 2 (0,5) <sup>q</sup>	179	k. A. 1 (0,6) <sup>q</sup>	k. A.
Olaparib vs. Placebo Studie 19 <sup>c,o</sup>	136	n. e. 1 (0,7)	128	n. e. 1 (0,8)	0,91 [0,04; 23,06]; 0,919 <sup>d</sup>
SOLO2 <sup>e,o</sup>	195	n. e. 3 (1,5) <sup>f</sup>	99	n. e. 0 (0)	n. b.
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparator<sup>i</sup>: Niraparib vs. Olaparib</b>					— <sup>m</sup>

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Niraparib vs. Olaparib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	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. Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 30.05.2016 (primäre Analyse)                      b. keine Angabe zur verwendeten Schätzmethode                      c. Ergebnisse des letzten Datenschnitts vom 09.05.2016 (finale Analyse)                      d. 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 (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate) und objektives Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell)                      e. Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 19.09.2016 (primäre Analyse)                      f. 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 (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate)                      g. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Profile-Likelihood-Methode zur Schätzung des 95 %-KI, adjustiert für das objektive Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (CR vs. PR) und Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (&gt; 6–12 Monate vs. &gt; 12 Monate), stratifiziert nach Studie                      h. p-Wert: eigene Berechnung, asymptotisch                      i. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [10])                      j. keine verwertbaren Daten vorhanden, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung                      k. keine verwertbaren Daten vorhanden, da in der Studie NOVA dieser Endpunkt nicht erhoben wurde                      l. eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode)                      m. Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitt 2.7.5.2).                      n. Angaben beinhalten alle UE-Schweregrade                      o. keine Angabe zum UE-Schweregrad vorhanden                      p. &gt; 30 Tage nach Behandlungsende hatten ein myelodysplastisches Syndrom 0 (Olaparib) vs. 3 weitere Patientinnen (Placebo) und eine akute myeloische Leukämie 1 Patientin (Olaparib) vs. 1 Patientin (Placebo)                      q. In der Studie NOVA wurde Pneumonitis durch die PTs Pneumonitis und Acute interstitial pneumonitis operationalisiert.                      r. einschließlich 1 Patientin mit strahlenbedingter Pneumonitis</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events ; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PR: Partial Response; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Da auf einer Niraparibseite des adjustierten indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und auf der Olaparibseite 1 Studie mit einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial und 1 Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Abbruch wegen

UEs, haben die adjustierten indirekten Vergleiche eine maximal geringe Ergebnissicherheit. Daher können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. (siehe Abschnitt 2.7.5.3.1).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

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

Dies deckt sich nicht mit der Einschätzung des pU, der auf Basis von PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben eine positive Prognose für das Gesamtüberleben ableitet. Hierfür zieht er zudem abweichend Auswertungen für 3 verschiedene Teilpopulationen nach BRCA-Mutationsstatus heran.

## **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 2.7.5.3.2).

Daraus ergibt sich 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 Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte und die Zeit bis zur Verbesserung um 7 Punkte für die Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutationen betrachtet.

## **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.

Dies entspricht der Einschätzung der pU.

## **Nebenwirkungen**

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

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitt 2.7.5.2).

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

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung der pU, der allerdings die Endpunkte zu UEs separat für 3 verschiedene Teilpopulationen nach BRCA-Mutationsstatus betrachtet. Zudem identifiziert der pU aus dem von ihm durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich zwar in allen 3 Teilpopulationen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Niraparib für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), leitet daraus aber keinen höheren Schaden von Niraparib gegenüber Olaparib ab.

### **2.4.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Niraparib liegen keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor (siehe Abschnitt 2.7.5.3.4).

## **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 [11].

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 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Niraparib vs. Olaparib

Endpunktkategorie Endpunkt	Niraparib vs. Olaparib Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	HR: 0,99 [0,61; 1,60]; p = 0,956	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-O Gesamtscore	keine ausreichenden Daten vorhanden <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≤ 3)		
Abbruch wegen UEs		
spezifische UEs <sup>f</sup>		
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen                      b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)                      c. keine verwertbaren Daten vorhanden, da in den Studien unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien für diesen Endpunkt angewendet wurden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung                      d. in der Studie NOVA wurde dieser Endpunkt nicht erhoben                      e. Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie NOVA wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).                      f. akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und Pneumonitis</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; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Niraparib im Vergleich zu Olaparib

Positive Effekte	Negative Effekte
—	—
Für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor.	

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

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

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

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2017 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Niraparib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der

Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### NOVA

Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(32): 2968-2973.

Fabbro M, Moore KN, Dørum A, Tinker AV, Mahner S, Bover I et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients ( $\geq 70$  years) with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol* 2019; 152(3): 560-567.

Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2154-2164.

Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(8): 1117-1125.

Tesaro. A maintenance study with niraparib versus placebo in patients with platinum sensitive ovarian cancer: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.05.2019 [Zugriff: 18.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847274>.

TESARO. A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum sensitive ovarian cancer [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 25.11.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000685-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000685-11).

Tesaro. A maintenance study with niraparib versus placebo in patients with platinum sensitive ovarian cancer: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.05.2019 [Zugriff: 18.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01847274>.

Tesaro. A phase 3, randomized, double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: study PR-30-5011-C; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Tesaro. A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum sensitive ovarian cancer: study PR-30-5011-C; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Tesaro. Quality of life analysis in platinum-sensitive ovarian cancer: a phase 3 clinical study analysis; study PR-30-5011-C; patient reported outcomes report [unveröffentlicht]. 2016.

Tesaro. A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum sensitive ovarian cancer: study PR-30-5011-C; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.

Tesaro. A phase 3, randomized, double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: study PR-30-5011-C; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

### Studie 19

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]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 26.03.2009 [Zugriff: 04.12.2019]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000159257.aspx>.

AstraZeneca. Olaparib (Lynparza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.06.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/369/#tab/dossier>.

AstraZeneca. Assessment of efficacy of AZD2281 in platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2019 [Zugriff: 04.12.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753545>.

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]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 04.12.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-003439-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003439-18).

AstraZeneca. Assessment of efficacy of AZD2281 in platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2019 [Zugriff: 04.12.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00753545>.

Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, Du Bois A, Vergote I, Rustin G 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.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-36 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 666). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-36\\_Olaparib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-36_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

Ledermann J, Harter P, Gourley C. Correction to Lancet Oncol 2014; 15: 856: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16(4): e158.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012; 366(15): 1382-1392.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15(8): 852-861.

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. Br J Cancer 2016; 115(11): 1313-1320.

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17(11): 1579-1589.

Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. Cancer 2016; 122(12): 1844-1852.

## **SOLO2**

AstraZeneca. Olaparib (Lynparza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.06.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/369/#tab/dossier>.

AstraZeneca. Olaparib treatment in BRCA mutated ovarian cancer patients after complete or partial response to platinum chemotherapy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2019 [Zugriff: 04.12.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874353>.

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]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 04.12.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001211-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001211-75).

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]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 12.04.2019 [Zugriff: 04.12.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-132359>.

AstraZeneca. Olaparib treatment in BRCA mutated ovarian cancer patients after complete or partial response to platinum chemotherapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2019 [Zugriff: 04.12.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01874353>.

Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(8): 1126-1134.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-36 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 666). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-36\\_Olaparib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-36_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO. Correction to olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): e55.

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM 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.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten serösen Ovarialkarzinoms, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, Olaparib oder beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der pU benennt Olaparib als zweckmäßige Vergleichstherapie und wählt damit eine der vorgegebenen Optionen des G-BA.

Der pU begründet seine Wahl damit, dass in der klinischen Praxis mittlerweile die Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren nach dem ersten Rezidiv etablierter Standard sei und die aktuelle S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren [3] PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie empfehle. Der pU beschreibt, dass demzufolge für ihn nur Olaparib als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage komme. Dies weicht zwar von der Festlegung des G-BA ab, bleibt aber ohne weitere Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung, da die Optionen des G-BA auch die Auswahl des pU beinhalten.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienaushauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der ausgewählten Vergleichstherapie Olaparib bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen.

Die Fragestellung des pU ist weitgehend sachgerecht. Angaben zu Endpunkten und Studientypen fehlen allerdings in der Fragestellung des pU. Zudem untersucht die vorliegende Bewertung nicht nur das Ausmaß eines eventuellen Zusatznutzens, sondern geht zunächst der Frage nach, ob ein Zusatznutzen besteht.

#### **Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien sind bis auf folgende Punkte sachgerecht:

#### ***Intervention und Vergleichstherapie***

Der pU benennt in Abschnitt 4.2.2 Placebo als Vergleichstherapie und führt weiter aus, dass Placebo ebenfalls als Brückenkompator für einen indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib diene. In der tabellarischen Darstellung seiner Einschlusskriterien (Tabelle 4-6 in

Modul 4 A) benennt er Niraparib und Olaparib als Interventionen sowie beobachtendes Abwarten (in verblindeten Studien Placebo) als Vergleichstherapie.

Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da die Kriterien ausschließlich dazu geeignet sind, Studien für einen indirekten Vergleich von Niraparib gegenüber Olaparib zu identifizieren. Einschlusskriterien für direkt vergleichende Studien hat der pU hingegen nicht festgelegt. Dieses Vorgehen ist aber ohne weitere Konsequenz für die Vollständigkeit des Studienpools der vorliegenden Bewertung, da keine direkt vergleichenden Studien gegenüber Olaparib vorliegen. Zudem war sowohl die bibliografische Recherche als auch Suche in Studienregistern geeignet, direkt vergleichenden Studien von Niraparib gegenüber Olaparib zu identifizieren.

### ***Endpunkte***

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.5.3.2 finden.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich und indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche zu Niraparib und Olaparib (zweckmäßige Vergleichstherapie) in bibliografischen Datenbanken zum direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zu Niraparib und Olaparib (zweckmäßige Vergleichstherapie) zum direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Studienselektion***

Wie in Abschnitt 2.7.2 dargestellt, sind die Einschlusskriterien des pU nicht geeignet, um direkt vergleichende Studien von Niraparib gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie Olaparib zu identifizieren. Diese sind ausschließlich auf die Identifizierung von Studien für einen indirekten Vergleich ausgelegt. Da durch die Vollständigkeitsprüfung keine direkt vergleichenden Studien identifiziert wurden, ist dieses Vorgehen ohne weitere Relevanz für die Vollständigkeit des Studienpools der vorliegenden Bewertung

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist bis auf die beschriebenen Einschränkungen bei der Studienselektion geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Niraparib und zu Olaparib wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien zu Niraparib vs. Olaparib sowie keine weiteren relevanten Studien für den indirekten Vergleich identifiziert.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

### **Direkte Vergleiche**

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Niraparib und Olaparib. Er stellt nur seine Zulassungsstudie NOVA zum direkten Vergleich von Niraparib gegenüber Placebo dar. Diese Studie umfasst aber keinen Vergleich gegenüber der von ihm gewählten Vergleichstherapie Olaparib.

### **Indirekter Vergleich**

Der pU zieht für den Vergleich von Niraparib gegenüber Olaparib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo heran. Hierfür schließt er in seinem Studienpool 3 RCTs ein.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

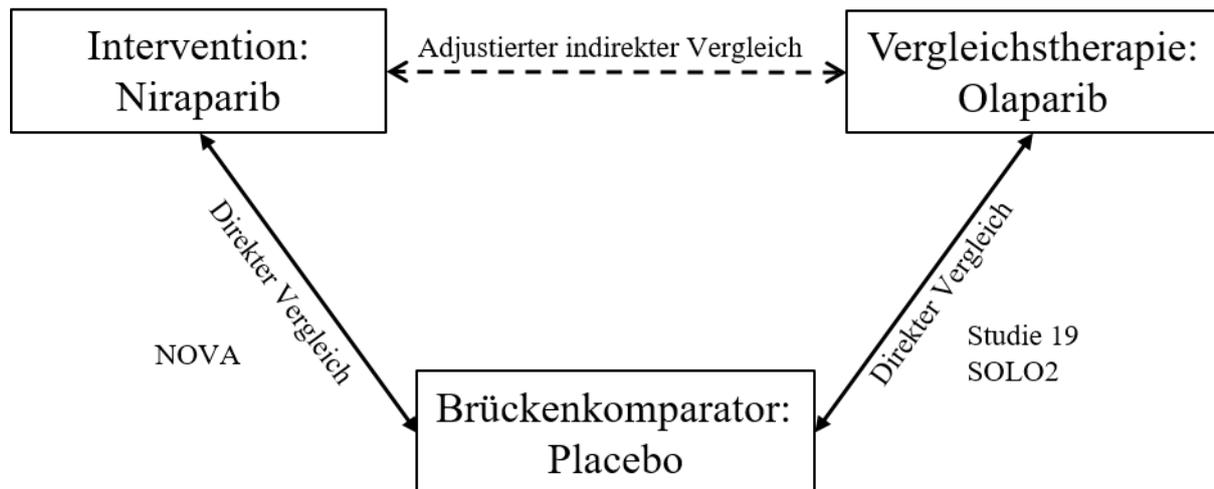


Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und der Vergleichstherapie Olaparib

Auf der Interventionsseite schließt der pU die Studie NOVA zum Vergleich von Niraparib mit Placebo ein. Die Studie ist grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber Olaparib geeignet.

Auf der Komparatorseite identifiziert der pU die Studien 19 und SOLO2 zum Vergleich von Olaparib mit Placebo. Die Studien sind grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber Niraparib geeignet.

Die vom pU vorgelegten Studien werden als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen (siehe Abschnitt 2.3.3). Zudem wurden keine weiteren relevanten Studien für den indirekten Vergleich identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.3). Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

#### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Im Dossier wurden keine direkt vergleichenden RCTs zur Ableitung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber Olaparib herangezogen.

#### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

##### **2.7.5.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Patientenpopulation sind für die Studie NOVA adäquat beschrieben und findet sich abweichend in Abschnitt 4.3.1 in Modul 4 A des Dossiers.

Für die Studien 19 und SOLO2 stellt der pU die Tabellen aus Modul 4 A der Nutzenbewertung von Olaparib in der vorliegenden Indikation dar [5]. Eine Darstellung der Studien- und Interventionscharakteristika fehlt im Dossier des pU, wie auch eine Beschreibung der Studien in Bezug auf ihre Eignung für die vorliegende Fragestellung und den Einschluss in den indirekten Vergleich. Eine Beschreibung der Studien im Fließtext erfolgt ausschließlich für die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext. Ebenfalls verzichtet der pU auf eine Ähnlichkeitsprüfung der für den indirekten Vergleich relevanten Studien. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Eine Ähnlichkeitsprüfung ist zur Beurteilung der Studieneignung für einen indirekten Vergleich unerlässlich (siehe Abschnitt 2.7.5.3.1) und wurde in Abschnitt 2.3.3 der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführt.

### **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 19 und SOLO2 verweist der pU auf die Begründung des Zulassungsinhabers von Olaparib. Dieser begründe eine Übertragbarkeit mit der Konformität deutscher und europäischer Leitlinien hinsichtlich der Therapie eines Ovarialkarzinoms. Daraus erschließe sich, dass für die Patientinnen innerhalb der europäischen Zentren eine äquivalente Versorgung gewährleistet sei und zudem davon ausgegangen werden könne, dass in den meisten außereuropäischen Zentren der Behandlungsstandard dem in Europa entspreche. Zudem zeigten Vergleiche der Studienpopulationen beider Studien mit denen der Qualitätssicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms (QS-OVAR), dass die Studienpopulationen der Studie 19 und der Studie SOLO2 in Bezug auf Altersstufe, Tumordifferenzierungsgrad, ECOG-PS und Platinsensitivität dem deutschen Klinikalltag entsprechen [5].

Zusammenfassend stellt der pU fest, dass sowohl die Ergebnisse der Studie NOVA, als auch der Studien 19 und SOLO2, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Da für den indirekten Vergleich keine Patientendaten ausgeschlossen wurden, fänden sich keine Hinweise darauf, dass ein indirekter Vergleich der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien die Übertragbarkeit beeinflusse. Somit sieht der pU den indirekten Vergleich als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext an.

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

### 2.7.5.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F und Anhang 4-H) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist weitgehend sachgerecht. Obwohl er für alle eingeschlossenen Studien Auswertungen jeweils nur für Teilpopulationen nach BRCA-Mutationsstatus durchführt, macht er eine solche Aufteilung in der Verzerrungspotenzialbewertung nicht. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da sich das Verzerrungspotenzial in den Teilpopulationen anders darstellen kann, hat aber keinen Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung, da abweichend vom Vorgehen des pU die Gesamtpopulationen der Studien herangezogen werden.

Das Verzerrungspotenzial der Studien 19 und SOLO2 wurde bereits in der Nutzenbewertung A18-36 [4] bewertet. Hierauf wird in der vorliegenden Bewertung zurückgegriffen.

Übereinstimmend mit dem pU wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Studien NOVA und SOLO2 als niedrig eingeschätzt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie 19 endpunktübergreifend ebenfalls als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht zugestimmt. Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Voice Response System (IVRS). Bei dieser Blockrandomisierung wurde stratifiziert nach jüdischer Abstammung (ja / nein), der Zeit bis zur Progression nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie (> 6 bis 12 Monate vs. > 12 Monate) und dem objektiven Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie vor Studieneinschluss (komplett vs. partiell). Aufgrund fehlerhafter Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren in das IVRS wurden in der gesamten Studienpopulation hohe Anteile an Patientinnen nicht korrekt stratifiziert (Olaparib: 35,3 %, Placebo: 24,0 %). Die Fehler wurden im Rahmen der Qualitätskontrollen entdeckt und korrigiert. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine fehlerhafte Stratifizierung ein Ungleichgewicht von prognostischen Faktoren vorliegt. Eine dadurch verursachte Verzerrung von Ergebnissen kann auch bei einer für die Stratifizierungsvariablen adjustierte statistische Analyse nicht vollständig korrigiert werden. Daher wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie 19 mit hoch bewertet. Hieraus folgend wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen eingeschlossenen Endpunkten als hoch eingestuft. Darüber hinaus können weitere verzerrende Aspekte pro Endpunkt vorliegen.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller berücksichtigten Endpunkte mit niedrig. Diese Bewertung ist nicht für alle Endpunkte sachgerecht. Dies wird nachfolgend getrennt nach Studien für die einzelnen Endpunkte erläutert.

## Studie NOVA

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie NOVA wird dem pU folgend mit niedrig bewertet.

Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ereigniszeitanalysen bei SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und spezifischen UEs als hoch eingeschätzt. Die geplante Nachbeobachtung erfolgte nur bis zum Behandlungsende bzw. bei SUEs bis 30 Tage nach Behandlungsende. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch die Krankheitsprogression) gesteuert, welche sich deutlich zwischen den Therapiearmen unterscheiden (Krankheitsprogression: 51,6 % im Interventionsarm und 81,2 % im Kontrollarm, UEs: 13,4 % im Interventionsarm und 1,7 % im Kontrollarm). Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Das unterschiedliche Therapieabbruchverhalten geht hier außerdem einher mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern, wodurch das Verhältnis der medianen Beobachtungszeit des Kontrollarms gegenüber der des Interventionsarms bei ca. 65 % liegt. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass Beobachtungszeiten nicht aus potenziell informativen Gründen verkürzt sind, ist potenziell nicht gegeben. Der pU liefert zusätzlich jeweils für die beiden Kohorten der Studie NOVA für alle Ereigniszeitanalysen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven. Die Angaben der Patientinnen unter Risiko in diesen Abbildungen sind allerdings diskrepant zu den medianen Beobachtungszeiten in den Studienarmen. Beispielsweise stehen für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) für die Kohorte der Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutationen zum Zeitpunkt von 6 Monaten im Kontrollarm noch 48 (73,8 %) Patientinnen unter Risiko. Die mediane Behandlungsdauer und damit auch die Beobachtungsdauer in dieser Kohorte beträgt nur 5,6 Monate. Eine Beschreibung der Methodik wie z. B. des zugrunde gelegten Zensierungsmechanismus gibt es nicht. Die Kaplan-Meier-Kurven können daher nicht zur Auswertung (z. B. zur Beurteilung der Ergebnissicherheit einzelner Endpunkte) herangezogen werden.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt 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.

## Studie 19

Das Verzerrungspotenzial für alle herangezogenen Ergebnisse aus der Studie 19 wird aufgrund des endpunktübergreifendem hohen Verzerrungspotenzials mit hoch bewertet. Weitere Aspekte werden im Folgenden dargestellt. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist potenziell verzerrt, da Patientinnen im Interventionsarm nach einem Progress, festgestellt nach

RECIST 1.1, im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib bekommen konnten. Die Anzahl der Patientinnen und die Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den UEs aus den Überlebenszeitanalysen mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells, mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UEs, wird aufgrund der deutlich unterschiedlichen medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen dem Interventionsarm (8,6 Monate) und dem Kontrollarm (4,6 Monate) und der sich daraus ergebenden Aspekte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs werden aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials mit hoch bewertet.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurde zusätzlich der Endpunkt FACT-O für die Bewertung herangezogen. Für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial wie in der Dossierbewertung A18-36 als hoch eingestuft, da in der gesamten Studienpopulation mehr als 10 % fehlende und dadurch nicht berücksichtigte Patientinnen zu Baseline vorliegen und im Studienverlauf es zu stark unterschiedlichen Rücklaufquoten zwischen den Therapiearmen kommt. Des Weiteren gab es einen ergebnisgesteuerten Abbruch der Endpunkterhebung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Amendment 4 (02.11.2010), aufgrund der Ergebnisse nach dem primären Datenschnitt für PFS.

## **Studie SOLO2**

Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie SOLO2 ist – wie in der Studie 19 – potenziell hoch verzerrt, da Patientinnen im Interventionsarm nach einem Progress, festgestellt nach RECIST 1.1, im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes außerhalb des Zulassungsstatus weiterhin Olaparib bekommen konnten. Die Anzahl der Patientinnen und die Dauer dieser Weiterbehandlung sind nicht bekannt. Des Weiteren gibt es einen hohen Anteil an Patientinnen im Placeboarm, die nach einem Progress auf einen PARP-Inhibitor wechselten (22,2 % als 1. Folgetherapie).

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den UEs, mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UEs, aus den Überlebenszeitanalysen mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells wird aufgrund der deutlich unterschiedlichen medianen Zeit bis Behandlungsabbruch oder Tod zwischen dem Interventionsarm (19,4 Monate) und dem Kontrollarm (5,6 Monate) und der sich daraus ergebenden Aspekte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs besteht aus den gleichen Gründen eine eingeschränkte Ergebnissicherheit, wie bereits für die Studie NOVA beschrieben.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich der Endpunkt FACT-O für die Bewertung herangezogen. Für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial wie in der Dossierbewertung A18-36 [4] als hoch eingestuft, da zwischen

den Behandlungsarmen Unterschiede in den Anteilen an verwertbaren Daten zu den Erhebungszeitpunkten mit Differenzen bis zu ca. 35 Prozentpunkte vorliegen.

### **2.7.5.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5.) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

#### **2.7.5.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse**

Im Folgenden wird nur die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Methodik für den indirekten Vergleich kommentiert.

#### **Statistische Methodik und Effektmaße**

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen legt der pU sowohl Auswertungen für das Hazard Ratio (HR) als auch das relative Risiko (RR) vor. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen der eingeschlossenen Studien werden nur die vom pU vorgelegten Ergebnisse für das HR herangezogen. Die Auswertung führt der pU mittels Cox-Regression stratifiziert nach den jeweiligen, für die Randomisierung der Einzelstudien genutzten Stratifizierungsfaktoren durch. Es ist allerdings zu beachten, dass die Angaben zu den Patientinnen unter Risiko bei den Kaplan-Meier-Kurven der Ereigniszeitanalysen der Studie NOVA diskrepant zu den medianen Beobachtungszeiten in den Studienarmen sind (siehe Abschnitt 2.7.5.2).

#### **Metaanalysen**

Der pU gibt an, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der 2 identifizierten Studien zu Olaparib versus Placebo für den indirekten Vergleich aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit hinsichtlich der Aufteilung der Patientenpopulationen basierend auf dem BRCA-Mutationsstatus und ihres Studiendesigns nicht erfolgen sollte. Demzufolge beschreibt er keine Methodik zur Durchführung von Metaanalysen. Abweichend von der Einschätzung des pU ist eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien sachgerecht und erfolgte bereits in der Nutzenbewertung von Olaparib (A18-36). Die benötigten Ergebnisse der Metaanalysen werden dieser Nutzenbewertung [4] entnommen. Dort ist auch eine Beschreibung der verwendeten Methodik zu finden. Dabei ermöglicht erst die metaanalytische Zusammenfassung der Studien eine ausreichend hohe endpunktspezifische Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs (siehe Abschnitt 2.4.4 sowie nachfolgenden Abschnitt zu indirekte Vergleichen).

#### **Sensitivitätsanalysen**

Das Dossier enthält für die Studie NOVA in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Der pU legt Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und PFS2 vor.

Der pU stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie NOVA neben der primär geplanten, stratifizierten Analyse eine ebenfalls a priori geplante unstratifizierte Sensitivitätsanalyse dar. Für die Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben die gesamte Studienpopulation herangezogen. Die Sensitivitätsanalysen liegen aber nur getrennt für die 2 Kohorten nach BRCA-Mutationsstatus vor. Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen werden nicht herangezogen und daher nicht kommentiert.

Die Endpunkte PFS und PFS2 werden nicht als patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.2). Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung daher nicht relevant und werden nicht kommentiert.

### **Indirekte Vergleiche**

Der vom pU beschriebene methodische Ansatz von Bucher [10] zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs ist sachgerecht.

#### ***Untersuchung der zentralen Annahmen***

Allen adjustierten indirekten Vergleichen und Netzwerk Metaanalysen liegen 3 zentrale Annahmen zugrunde, die eine Prüfung erfordern [12]: die Ähnlichkeitsannahme, die Homogenitätsannahme und die Konsistenzannahme.

Die Ähnlichkeitsannahme setzt voraus, dass alle in den indirekten Vergleich eingehenden Studien über alle Interventionen hinweg bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sind [13]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden. Sie sollte aber mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden der Studien geprüft werden. Insbesondere, wenn Konsistenz- und Homogenitätsprüfung nicht möglich sind. Der pU macht keine expliziten Angaben zur Untersuchung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Eine Ähnlichkeitsprüfung der für den indirekten Vergleich relevanten Studien findet sich in Abschnitt 2.3.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Da der pU keine Metaanalysen durchführt, nimmt er auch keine Prüfung der Homogenitätsannahme vor. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die benötigten Ergebnisse zur Untersuchung von Heterogenität im Rahmen von Metaanalysen werden der Nutzenbewertung A18-36 [4] entnommen.

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.

Der pU gibt an, keine Sensitivitätsanalysen für den indirekten Vergleich durchgeführt zu haben.

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. 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 Seiten 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der vom pU herangezogenen Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und weitere spezifische UEs wird in der Studie NOVA als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, allerdings haben die Ergebnisse eine nur eingeschränkte Ergebnissicherheit. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich bezieht für die Kante von Niraparib versus Placebo nur 1 Studie ein. Da somit für alle Endpunkte bis auf Gesamtüberleben für 1 der im indirekten Vergleich eingeschlossenen direkten Vergleiche ausschließlich Ergebnisse mit nicht ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen, wird die Mindestanforderung an die Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts beim vorgelegten indirekten Vergleich für diese Endpunkte nicht erfüllt.

### **Notwendigkeit eigener Berechnungen**

Der pU teilt die Patientinnen der eingeschlossenen Studien in 3 Teilpopulationen nach BRCA-Mutationsstatus auf und führt 3 separate indirekte Vergleiche durch. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aus diesem Grund musste eine eigene Berechnung des indirekten Vergleichs durchgeführt werden. Dies betraf lediglich den Endpunkt Gesamtüberleben, da für alle weiteren Endpunkte keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts vorlag (siehe Abschnitt 2.4.4).

#### **2.7.5.3.2 Berücksichtigte Endpunkte**

##### **Mortalität**

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In den Studien NOVA, Studie 19 und SOLO2 war dieser definiert als Zeit von der Randomisierung und bis zum Tod jeglicher Ursache.

##### **Morbidität**

- Progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

- PFS
- PFS2

PFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Operationalisierung einer Krankheitsprogression stützt sich in den Studien 19 und SOLO2 ausschließlich auf radiologische Befunde gemäß RECIST 1.1. In der Studie NOVA gab es neben RECIST 1.1 noch 2 weitere Kriterien nach denen ein Krankheitsprogress festgestellt werden konnte. Zum einen das Vorhandensein von eindeutigen klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung, die nicht auf iatrogene oder mit der Erkrankung nicht in Zusammenhang stehenden Ursachen beruhen. Zum anderen durch zusätzliche diagnostische Testverfahren, wenn diese neue Läsionen oder ein Wachstum bekannter Läsionen aufzeigen und gleichzeitig ein durch den CA-125 Marker nach den Kriterien der Gynecologic Cancer Intergroup festgestellter Krankheitsfortschritt vorlag. Zu diesen diagnostischen Verfahren gehören histologische / zytologische Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie und PET. Die Operationalisierung des PFS nach RECIST 1.1 stützt sich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von den Patientinnen wahrgenommene Symptomatik. Ebenso verhält es sich bei diagnostischen Testverfahren wie histologischer / zytologischer Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie, PET oder auch die Bestimmung des CA-125-Markers. Dabei liegen keine Informationen dazu vor, wie viele der dokumentierten PFS-Ereignisse der NOVA-Studie auf einen symptomatischen Progress zurückzuführen sind. In der vorliegenden Operationalisierung wird das PFS somit in allen 3 Studien als nicht patientenrelevant angesehen. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

PFS2 wurde nur in den Studien NOVA und SOLO2 erhoben. Das PFS2 war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 2. Progression oder Tod folgend auf eine erste Progression (PFS). Die Bestimmung der 2. Krankheitsprogression fand in der Studie NOVA gemäß denselben Kriterien statt wie zur 1. Krankheitsprogression. In der Studie SOLO2 wurde, im Gegensatz zum PFS, auf weitere Kriterien neben der radiologischen Befundung gemäß RECIST 1.1 zurückgegriffen. So wurde eine 2. Krankheitsprogression diagnostiziert auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST 1.1 und / oder aufgrund eines erhöhten CA-125-Spiegels und / oder aufgrund von nicht näher definierter Symptomatik und / oder auf Basis anderer Kriterien nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers entsprechend den lokalen klinischen Standards.

Es ist auf Grundlage der berichteten Ergebnisse nicht abzuschätzen, wie viele der dokumentierten PFS2-Ereignisse auf einen symptomatischen Progress zurückzuführen war. Das PFS2 in der vorliegenden Operationalisierung wird somit ebenfalls nicht patientenrelevant angesehen.

Der pU postuliert zudem in Abschnitt 4.5.4 Modul 4 A des Dossiers, dass es sich bei PFS um einen angemessenen Surrogatparameter für Gesamtüberleben handele. Dies lässt sich aber aus den vom pU vorgelegten Studien nicht ableiten (siehe Abschnitt 2.7.9.4).

- Zeit bis zur ersten Folgetherapie und chemotherapiefreies Intervall (CFI): nicht eingeschlossen

In den Studien NOVA, 19 und SOLO2 war der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der 1. Krebstherapie nach Abbruch der Studienbehandlung oder Tod operationalisiert. Zusätzlich wurde in der Studie NOVA der Endpunkt CFI erhoben. Dieser war definiert als die Zeitspanne zwischen der letzten Dosis der Chemotherapie, welche vor Beginn der Erhaltungstherapie mit der Studienmedikation verabreicht wurde und der Verabreichung der ersten Dosis einer weiteren Chemotherapie nach Abbruch der Studienbehandlung.

Zur Begründung der Patientenrelevanz verweist der pU darauf, dass die Patientinnen bei einem Rezidiv zumeist mit erneuten Zyklen platinbasierter Chemotherapie behandelt werden, bis die Erkrankung letztendlich kein Ansprechen mehr auf Platin zeige und dementsprechend die Länge des progressionsfreien Überlebens immer weiter abnehme. Neben den Symptomen bedingt durch den Tumor, litten die Patientinnen erheblich unter den Folgen der operativen Behandlungen und Nebenwirkungen der Chemotherapie.

Mögliche Vorteile einer Erhaltungstherapie mit Niraparib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich daher auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verschlechterung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität oder einer Vermeidung von belastenden Nebenwirkungen. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre aber eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch der Studienmedikation hinaus notwendig.

- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien NOVA und SOLO2 über die VAS des EQ-5D erhoben. Hierfür ordnen die Patientinnen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand [14].

Die Operationalisierungen dieses Endpunkts ist nicht vergleichbar zwischen der Studien NOVA und SOLO2. Daher kann dieser Endpunkt nicht im indirekten Vergleich ausgewertet werden. Beide Studien unterscheiden sich erheblich in der Nachbeobachtungsstrategie. In der Studie NOVA wurde die EQ-5D VAS bis zu 8 Wochen nach Krankheitsprogression erhoben. Dem gegenüber wurden in der Studie SOLO2 alle Patientinnen 24 Monate oder bis zum Datenschnitt der primären Analyse nachbeobachtet, auch über die Krankheitsprogression hinaus. Somit gehen in die Analyse zur VAS des EQ-5D der Studie SOLO2 auch die Ergebnisse von Patientinnen nach Krankheitsprogression ein.

Aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungsstrategien sind die Analysen zwischen den Studien NOVA und SOLO2 nicht vergleichbar und können nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

- Symptomatik (FOSI-8): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

Die Verwertbarkeit der Daten zum FOSI-8 wird nachfolgend gemeinsam mit dem FACT-O kommentiert.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- FACT-O (Gesamtscore): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien 19 und SOLO2 mittels des Ovarialkarzinom spezifischen Fragebogens FACT-O erhoben. In der Studie NOVA wurde der FACT-O Gesamtscore nicht erhoben, sondern ausschließlich 8 Items dieses Instruments, zur Berechnung des Symptomscores FOSI-8.

Der FACT-O setzt sich aus 5 Domänen (Subskalen) zusammen: Diese sind die 4 Subskalen des generischen Instruments FACT-G und das Zusatzmodul für Ovarialkarzinom. Die 4 Subskalen des FACT-G umfassen die Module physisches Wohlbefinden (PWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) mit jeweils 7 Items sowie die Subskala emotionales Wohlbefinden (EWB) mit 6 Items. Die originale indikationsspezifische Subskala für Ovarialkarzinom enthält 12 Items. Alle Items haben jeweils 5 Antwortkategorien von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel). Die Scores negativ formulierter Items werden vor der Bildung der Gesamtscores der Subskalen umgepolt. Höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand bzw. eine bessere Funktionsfähigkeit. Die Erhebung erfolgt entweder über das Ausfüllen des Fragebogens durch die Patientin oder interviewbasiert. Der FACT-O beruht auf einer Selbsteinschätzung mit einer Recall-Zeit von 7 Tagen [15].

Der in der Studie NOVA erhobene Symptomscore FOSI-8 umfasst 8 Items des FACT-O aus den Skalen PWB (3 Items), EWB (1 Item), FWB (1 Item) und dem Zusatzmodul des Ovarialkarzinoms (3 Items). Diese Items beziehen sich mehrheitlich auf tumorassoziierte Symptome. Grundsätzlich ließen sich Auswertungen zum FOSI-8 aus der Erhebung des FACT-O generieren. Allerdings liegen für die Olaparibseite zum FOSI-8 nur Auswertungen der Studie 19 vor. Für einen adjustierten indirekten Vergleich mit einer hinreichenden Aussagesicherheit muss auf jeder Seite des Vergleichs mindestens eine Studie mit einer ausreichenden Ergebnissicherheit vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.5.3.1). Da die Studie 19 bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist, werden die Ergebnisse für einen indirekten Vergleich, abweichend vom pU, als nicht verwertbar angesehen. Damit kann auch diese Auswertung nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden und wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen

### **Nebenwirkungen**

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

Für einen adjustierten indirekten Vergleich mit einer hinreichenden Aussagesicherheit muss auf jeder Seite des Vergleichs mindestens eine Studie mit einer ausreichenden Ergebnissicherheit vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.5.3.1). Da für die Studie NOVA ein hohes Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vorlag und die Ergebnissicherheit des Endpunkts Abbruch wegen UEs eingeschränkt war, können diese Endpunkte nicht im indirekten Vergleich betrachtet werden.

- spezifische UEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Wie für die übergeordneten UE-Endpunkte beschrieben, kann aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzial für die Studie NOVA auch für UEs auf SOC- und PT-Ebene kein indirekter Vergleich berechnet werden. Somit kann keine Auswahl auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erfolgen und auch kein indirekter Vergleich für ausgewählte spezifische UEs durchgeführt werden. Zudem lägen auch keine Ereigniszeitanalysen für häufige UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der SOCs und PTs für die Gesamtpopulation der NOVA-Studie vor.

Auf Basis der Auswahl von UEs mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild werden folgende UEs ausgewählt:

- akute myeloische Leukämie (PT)
- myelodysplastisches Syndrom (PT)
- Pneumonitis (PT)

Die Auswahl dieser spezifischen UE deckt sich mit der Auswahl des pU für UEs von besonderem Interesse.

### **2.7.5.3.3 Studienergebnisse**

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

### **2.7.5.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

#### **Methodik**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 lediglich Angaben zu Subgruppenanalysen für die Studie NOVA. Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.3.2.1.2.11

an, „aufgrund der Diversität der Subgruppen“ zwischen den 3 in den indirekten Vergleich eingegangenen Studien auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen zu verzichten. Eine genauere Beschreibung wird vom pU nicht gegeben. Des Weiteren verweist der pU auf „untergeordnete Effektmifikationen auf Studienebene“ mit einem Verweis auf die Ergebnisse der Studie NOVA in Modul 4 A sowie auf das Dossier zur Nutzenbewertung von Olaparib [5]. Demzufolge beschreibt er keine Methodik. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da sich die Interaktionen, die jeweils in der Studie NOVA bzw. der Studien SOLO2 und Studie19 identifiziert werden, auf Therapievergleiche beziehen (d. h. versus Placebo), die nicht Gegenstand der Nutzenbewertung sind. Relevante Interaktionen, die sich im indirekten Vergleich von Niraparib versus Olaparib zeigen würden, können dadurch übersehen werden. Somit sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmifikationen für den Vergleich von Niraparib und Olaparib möglich

### **Subgruppenmerkmale**

Wie beschrieben, verzichtet der pU auf Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich zwischen Niraparib und Olaparib. Relevante Subgruppenmerkmale wären Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium, Region und BRCA-Mutationsstatus.

#### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Niraparib herangezogen.

#### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Niraparib herangezogen.

#### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

##### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die Studien NOVA, 19 und SOLO2 der Evidenzstufe 1b zu und begründet seine Kategorisierung mit den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA [2].

Des Weiteren betont der pU, dass in allen 3 Studien patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben wurden, eine adäquate Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips vorläge und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gebe. Somit sei aus seiner Sicht die Aussagekraft der

Studien als hoch einzustufen. Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs bestimmt der pU nicht.

Die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs wird in der vorliegenden Bewertung als gering angesehen (siehe Abschnitt 2.7.5.3.1). Aus dem indirekten Vergleich lassen sich daher maximal Anhaltspunkte ableiten.

### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Ovarialkarzinoms, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Hierzu zieht er hauptsächlich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Niraparib gegenüber Olaparib basierend auf der Studie NOVA – auf der Niraparibseite – und den Studien 19 und SOLO2 – auf der Olaparibseite – heran.

Insgesamt sieht er Vorteile von Niraparib gegenüber Olaparib für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität. So zeige sich eine deutliche und relevante, numerische Verlängerung des PFS um 9,7 Monate für Patientinnen unter Niraparib im Vergleich zu Olaparib in der Teilpopulation der Patientinnen mit BRCA-Mutationen.

Zusätzlich identifiziert der pU Vorteile von Niraparib gegenüber Olaparib anhand des FOSI-8. Hier zeige sich, dass eine Verschlechterung des Gesundheitszustands für Patientinnen ohne BRCA-Mutationen unter Niraparib um 2,7 Monate und für Patientinnen mit BRCA-Mutationen um 5,5 Monate hinausgezögert werden konnte.

Einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Niraparib gegenüber Olaparib berichtet der pU für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bei allen untersuchten Teilpopulationen. Dies bedeute zwar eine verkürzte Zeit bis zum Auftreten entsprechender Ereignisse, die absoluten Häufigkeiten des Auftretens seien allerdings vergleichbar. Als mögliche Erklärung für früher auftretende UEs verweist der pU auf eine schnellere und höhere Bioverfügbarkeit von Niraparib. Insgesamt sieht der pU keine Vor- bzw. Nachteile für Niraparib gegenüber Olaparib für UE-Endpunkte.

Als weitere Evidenz zieht der pU die Zulassungsstudie NOVA, in welcher Niraparib gegenüber Placebo verglichen wurde, heran. Hier zeigen sich signifikante Vorteile für Niraparib gegenüber Placebo für die Endpunkte PFS, TFST und CFI. Des Weiteren stellt der pU heraus, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen im Niraparibarm und Patientinnen

im Placeboarm bei Endpunkten zum Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS und FOSI-8, beobachtet wurden. Hier sieht der pU eine Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands bei Patientinnen unter Niraparib als positives Ergebnis.

Abschließend verweist der pU auf ein vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil von Niraparib, welches nicht nur die Studie NOVA, sondern die Studie PRIMA gezeigt habe [16,17]. Hämatologische Nebenwirkungen, welche die häufigsten schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ausmachten, seien begrenzt durch Dosisreduktionen [18].

In der Gesamtschau leitet der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Niraparib gegenüber Olaparib ab.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Ableitung des Zusatznutzens nicht basierend auf Auswertungen getrennt nach BRCA-Mutationsstatus vorgenommen und nur Evidenz gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie Olaparib zur Bewertung herangezogen.

Zudem ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.4.1 und 2.7.5.3.2). In der vorliegenden Datensituation, in der sich zum einen kein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt und in der keine geeigneten Daten zu den anderen Endpunktkategorien vorliegen, wird kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier wurde zwar ein indirekter Vergleich zur Beschreibung des Zusatznutzens von Niraparib herangezogen. Der pU begründet dies allerdings in dem dafür vorgesehenen Abschnitt 4.5.1 in Modul 4 A nicht. In Abschnitt 4.2.5.6 Modul 4 A seines Dokuments begründet der pU, den indirekten Vergleich damit, dass keine direkt vergleichende Evidenz von Niraparib gegenüber der Vergleichstherapie Olaparib vorliege. Diese Begründung ist adäquat.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Niraparib herangezogen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU postuliert, dass sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten für PFS und Gesamtüberleben zeige. Um dies zu zeigen, legt er 3 Übersichtsarbeiten vor [19-21].

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [22]. Ungeachtet einer tiefgehenden Prüfung der Eignung der dort eingeschlossenen Studien (Patientenpopulation, Interventionen) und der angewendeten Methodik, besteht bereits aus den Ergebnissen der Arbeiten keine hinreichend hohe Korrelation zwischen PFS und Gesamtüberleben, aus der sich ableiten ließe, dass PFS ein valides Surrogat für Gesamtüberleben darstellt.

#### **Keine hohen Korrelationen**

In seinen Ausführungen fasst der pU die Ergebnisse der 3 Übersichtsarbeiten zusammen, in denen im Rahmen von Regressions- bzw. Korrelationsanalysen ein Zusammenhang der Endpunkte PFS und Gesamtüberleben auf Ebene der Effekte untersucht wurde. Für die jeweils vollständigen Studienpools wurden jeweils mittlere Korrelationen berichtet (0,73 [21], 0,71 [19] bzw. 0,72 [20]). In Subgruppenanalysen, in denen jeweils nur Studien aus jüngeren Zeiträumen eingeschlossen wurden, und in denen entsprechend fortgeschrittenere Therapien eingesetzt wurden, wurden dabei noch schwächere Zusammenhänge beobachtet (Korrelationsschätzungen: 0,46 [21], 0,63 [19] und 0,64 [20]). Angaben zu Schwellenwerten im Sinne eines Surrogate Threshold Effects lassen sich den Arbeiten nicht entnehmen. Aus diesen Ergebnissen lässt sich nicht ableiten, dass der Endpunkt PFS ein valides Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt.

### **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 Eierstock-, Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation, wonach Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet wird [6].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

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

##### **3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation über 4 Berechnungsblöcke mit jeweils mehreren Schritten her.

#### **Patientinnen mit einem gering differenzierten bzw. high-grade serösen Karzinom der Ovarien mit einem platinsensiblen Rezidiv, die sich nach einer platinbasierten Zweitlinie in Remission (komplett oder partiell) befinden**

- Schritt 1: Der pU entnimmt die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2018 mit 6900 Patientinnen für den Diagnosecode C56 (Eierstockkrebs) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) dem Bericht des Robert Koch-Instituts [23].
- Schritt 2 und 3: Auf Basis von Angaben in der S3-Leitlinie nimmt der pU an, dass es sich bei 75 % um Karzinome der FIGO-Stadien II bis IV handelt [3]. Den Anteil an high-grade serösen Karzinomen an Karzinomen der Stadien II bis IV beziffert er mit 80 % und belegt dies mit einer Angabe aus der Clinical Practice Guideline der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2013 [9].
- Schritt 4: Der pU geht davon aus, dass 68,4 % der Patientinnen auf eine 1. platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben und somit als platinsensibel gelten. Der pU entnimmt den Anteil 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 ausgewertet wurden (Einschluss der Patientinnen zwischen 1995

und 2002) [24]. In die Analyse aufgenommen wurden 1620 Patientinnen, von denen Informationen über die Folgebehandlungen nach dem 1. Rezidiv vorlagen.

- Schritt 5: Den Anteil der Patientinnen mit Tumoransprechen (komplett oder partiell) in der 2. Therapielinie berechnet der pU mit einem Anteil von 56,8 %. Den Anteil entnimmt er einem Dokument von Kantar Health [25].

Unter Berücksichtigung der genannten Anteile geht der pU von einem Zwischenergebnis von 1609 Patientinnen aus.

### **Patientinnen mit höheren Therapielinien**

- Schritt 6: Um auch platinsensible Patientinnen mit einem Ansprechen nach der 3. oder höheren Therapielinie zu berücksichtigen, greift der pU auf Informationen der Zulassungsstudie NOVA zurück. Er beschreibt, „dass ein Anteil von 68,17 % der Patientinnen Niraparib nach der 2. platinbasierten Therapie erhielt und 31,46 % der Patientinnen [zuvor] mehr als 2 Therapielinien erhalten hatten“. Daher geht der pU davon aus, dass das Zwischenergebnis von 1609 Patientinnen dem Anteil von 68,17 % der Patientinnen mit 2 Therapielinien entspricht und ermittelt dementsprechend über den Anteil von 31,46 % zusätzlich 743 Patientinnen mit mehr als 2 Therapielinien.

Mittels Addition weist er 2352 Patientinnen mit 2 oder mehr als 2 Therapielinien aus.

### **Patientinnen mit primärem Peritoneal- und Eileiterkarzinom**

- Schritt 7: Da die Zulassung neben Patientinnen mit Ovarialkarzinom auch Patientinnen mit primärem Peritoneal- und Eileiterkarzinom umfasst, entnimmt der pU der Zulassungsstudie NOVA die jeweiligen Anteile an Patientinnen mit Ovarialkarzinom (83,73 %), primärem Peritonealkarzinom (8,14 %) und Eileiterkarzinom (7,96 %). Die zuvor ausgewiesene Anzahl von 2352 Patientinnen mit Ovarialkarzinom setzt er mit dem Anteil von 83,73 % gleich und ermittelt zusätzliche 229 Patientinnen mit primärem Peritonealkarzinom sowie 224 Patientinnen mit Eileiterkarzinom. Dies führt zu einer Summe von 2805 Patientinnen mit Ovarial-, primärem Peritoneal- oder Eileiterkarzinom. Laut pU bildet diese Anzahl die inzidenten Patientinnen ab.

### **Prävalente Patientinnen in der Zielpopulation**

- Schritt 8: Um die Anzahl der prävalenten Patientinnen im Anwendungsgebiet zu ermitteln, multipliziert der pU die geschätzte Inzidenz aus dem vorherigen Herleitungsschritt mit der mittleren Überlebensdauer. Dazu entnimmt er der oben erwähnten Publikation von Hanker et al. [24] jeweils die Daten zum medianen Gesamtüberleben nach einem 2. bis 5. Rückfall der Erkrankung. Anschließend bildet er aus diesen Angaben einen Durchschnitt von 0,65 Jahren. Durch die Multiplikation mit 2805 Patientinnen aus Schritt 7) ergeben sich laut pU 1823 prävalente Patientinnen in der Zielpopulation. Diese Anzahl erweitert er um eine „Unsicherheitsspanne“ von –10 % und

+30 % und weist eine Untergrenze von 1543 und eine Obergrenze von 2665 Patientinnen im Anwendungsgebiet aus.

Zuletzt setzt der pU für Frauen einen GKV-Anteil von 89,88 % [26,27] an. Daraus resultieren laut pU 1387 bis 2396 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist weitgehend rechnerisch nachvollziehbar. Bei unterschiedlichen Schritten ergeben sich jedoch Unklarheiten hinsichtlich des methodischen Vorgehens.

Zu Schritt 2 und 3: Aus der Fachinformation lässt sich keine Einschränkung auf Patientinnen mit Stadium II bis IV ableiten. Aus der S3-Leitlinie geht hervor, dass auch Patientinnen im Stadium I für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen [3]. Außerdem bezieht sich der Anteil an high-grade serösen Karzinomen an Karzinomen der Stadien II bis IV von 80 % auf invasiv seröse Karzinome, zu denen neben high-grade auch low-grade seröse Karzinome zählen können [28]. Daher ist dieser Anteil vermutlich überschätzt. Beide entnommene Anteile werden in den Leitlinien erwähnt und nicht mit Quellen belegt.

Zu Schritt 4: Die Anteilsgewinnung des pU zur Platinsensitivität nach der 1. Therapielinie erfolgte aus einer selektierten Patientengruppe mit einer 1. platinhaltigen Therapie. Damit fehlt für eine korrekte Herleitung der Zielpopulation ein vorausgehender Rechenschritt mit einer Eingrenzung auf Patientinnen mit einer 1. platinhaltigen Therapie. Dies führt zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Der berichtete Anteil bezieht sich außerdem nicht nur auf Patientinnen mit einem high-grade serösen Karzinom, sondern auf alle Patientinnen mit mindestens 1 Rezidiv nach der Erstlinientherapie, für welche Angaben zur Folgetherapie verfügbar waren. Zudem sind klinische Studien aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nur bedingt geeignet, um repräsentative Aussagen zum Therapieverlauf für alle Patientinnen abzuleiten.

Zu Schritt 5: Der Anteil von 56,8 % für Patientinnen mit Tumoransprechen (komplett oder partiell) in der 2. Therapielinie ist einer Quelle entnommen, aus der nicht ersichtlich ist, auf welche Patientengruppe sich dieser Anteil bezieht [25]. An dieser Stelle fehlt vermutlich ebenfalls der vorausgehende Rechenschritt mit einer Eingrenzung auf Patientinnen mit einer 2. platinhaltigen Therapie, sodass daraus eine Überschätzung resultieren würde.

Zu Schritt 6 und 7: Die Anteile zu diesen Schritten stammen aus einer klinischen Studie. Wie oben erwähnt sind klinische Studien aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nur bedingt geeignet, um repräsentative Aussagen zu epidemiologischen Anteilswerten zu ermitteln.

Zu Schritt 8: Der pU multipliziert die geschätzte Inzidenz im Anwendungsgebiet aus Schritt 7) mit einer mittleren Überlebensdauer zur Ermittlung der prävalenten Patientinnen in der Zielpopulation. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, unter der Annahme, dass die

Erhaltungstherapie mit Niraparib unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Dosis des platinhaltigen Therapieregimes begonnen werden kann. Der Fachinformation von Niraparib lässt sich keine Empfehlung zum Behandlungsbeginn nach einer platinbasierten Therapie entnehmen [6]. Da die ermittelte Überlebensdauer der betrachteten Patientinnen laut der Publikation von Hanker et al. [24] jedoch kürzer als ein Jahr ist, wird die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation durch diesen Rechenschritt reduziert. Es ist zu beachten, dass dennoch die gesamte inzidente Population im Betrachtungsjahr für das zu bewertende Arzneimittel infrage kommen kann, wenn sie den Zeitpunkt bis zur Erhaltungstherapie nach der platinbasierten Therapie in der jeweiligen Therapielinie erreicht. Dies ist für einen Großteil der Population zu erwarten, da das mittlere Überleben für Patientinnen nach dem 2. Rezidiv laut Publikation von Hanker et al. [24] 11,3 Monate beträgt. An dieser Stelle ist von einer Unterschätzung auszugehen.

Die herangezogenen Studien liefern Daten zur Überlebensdauer unter Bezug auf Patientinnen, die in den Jahren 1995 bis 2002 eingeschlossen wurden. Aufgrund der sich potentiell veränderten Versorgungslandschaft in der hier zu betrachtenden Erkrankung sind aktuellere Daten zur Überlebensdauer erforderlich.

Die Erweiterung der in Schritt 8) berechneten Patientinnen um die Unsicherheitsspanne von -10 % und +30 % zur Ermittlung der Unter- und Obergrenze ist rechnerisch nicht nachvollziehbar. Der pU liefert zudem keine Begründung für die angesetzte Größe der Unsicherheitsspanne von -10 % und +30 %.

### **Zusammenfassung der Bewertung:**

Aus den oben ausgeführten Gründen ist die angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet, wobei aufgrund der Vielzahl der angesetzten Anteilswerte und kombinierten Rechenschritte Ausmaß und Richtung der Unsicherheit nicht bestimmt werden können.

Bei einem Vergleich mit der als plausibel eingeschätzten Anzahl (631 Patientinnen in der GKV) in einem ähnlichen Anwendungsgebiet von Olaparib aus dem Jahr 2018 [4], ist die nun vorliegende Anzahl zur (kumulativen) Inzidenz der Patientinnen in der Zielpopulation (2805 Patientinnen, siehe Herleitungsschritt 7), und entsprechend 2521 Patientinnen in der GKV bei einem zugrunde gelegten GKV-Anteil von 89,88 %) deutlich überschätzt. Patientinnen mit nicht-serösen Karzinomen sind im Gegensatz zum Anwendungsgebiet von Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst. Es ist zudem zu beachten, dass die jetzige Herleitung zusätzlich die Fallzahlen des Eileiter- und primären Peritonealkarzinoms einbezieht, die jedoch nicht das gesamte Ausmaß der höheren Anzahl der Patientinnen erklärt.

Die Angaben zur Anzahl der prävalenten Patientinnen kann abschließend nicht bewertet werden, da aktuelle Daten zur Überlebensdauer der Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Der pU prognostiziert auf Basis der Neuerkrankungszahlen für das Ovarialkarzinom der Jahre 2004 bis 2014 die Entwicklung der prävalenten Zielpopulation für die Jahre 2019 bis 2023. Datengrundlage ist eine Auswertung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. [29]. Auf Basis dieser Auswertung geht der pU von einer jährlichen Abnahme der prävalenten Zielpopulation aus.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Abschnitt 2.5 und Tabelle 18 und Tabelle 19.

### **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 ausschließlich Kosten von Olaparib dar.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Fachinformation empfiehlt die Behandlung „bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression“ [6] bzw. „bis zu Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität“ [7] fortzuführen. Der pU nimmt eine kontinuierliche Behandlung 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 [6]. Der pU gibt eine Spanne von 200 mg bis 300 mg täglich an. Für den unteren Wert der Spanne verweist er unter anderem auf die Möglichkeit zur Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen beziehungsweise geringerer Anfangsdosierung bei einem Körpergewicht von unter 58 kg. Dies führt zu einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten, da für deren Berechnung auf die allgemein empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation von 300 mg zurückgegriffen wird, sowie ein Durchschnittsgewicht von 68,7 kg für Frauen herangezogen wird [30].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Olaparib entspricht der Fachinformation für die Filmtabletten [7]. Die empfohlene Dosis beträgt 2-mal täglich 300 mg Filmtabletten (jeweils 2 Tabletten je 150 mg), sodass sich eine Tagesgesamtdosis von 600 mg ergibt. Zudem verweist der pU auf 50 mg Olaparib Hartkapseln, welche ausschließlich zur Anwendung an Patientinnen

mit BRCA-Mutation zugelassen sind [7]. Da die Jahrestherapiekosten für die Olaparib 150 mg Filmtabletten, als auch für die 50 mg Olaparib Hartkapseln gleich sind, verzichtet der pU auf eine separate Darstellung.

### **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 15.09.2019 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für die Untersuchung des großen 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 67 319,63 bis 100 970,54 € für das 1. Jahr und 67 304,03 € bis 100 957,14 € 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 82 755,18 € für das 1. Jahr und 82 742,88 bis 82 745,08 € 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 die Kontraindikationen, die möglichen Therapieabbrüche auf Basis der Zulassungsstudien, mögliche Dosisreduktionen und die Annahme hin, dass Niraparib „überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich eingesetzt werden wird“.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Auf seinem Berechnungsweg bestimmt der pU die inzidente Zielpopulation mit 2805 Patientinnen, entsprechend 2521 Patientinnen in der GKV. Bei einem Vergleich mit der als plausibel bewerteten Anzahl (631 Patientinnen in der GKV) in einem ähnlichen Indikationsgebiet von Olaparib aus dem Jahr 2018 [4] liegt eine Überschätzung vor. Die

Angaben zur Anzahl der prävalenten Patientinnen (1387 bis 2396 Patientinnen in der GKV) kann abschließend nicht bewertet werden, da aktuelle Daten zur Überlebensdauer der Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht vorliegen.

Die vom pU angegebenen Untergrenzen der Jahrestherapiekosten für Niraparib sind aufgrund der zu niedrig angesetzten Dosierung unterschätzt. Die Angaben zu den Obergrenzen sind in der Größenordnung plausibel. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Olaparib sind in der Größenordnung plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Niraparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Niraparib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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 19: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Niraparib	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine Erhaltungstherapie benötigen	1387 bis 2396	Auf seinem Berechnungsweg bestimmt der pU die inzidente Zielpopulation mit 2805 Patientinnen, entsprechend 2521 Patientinnen in der GKV. Bei einem Vergleich mit der als plausibel bewerteten Anzahl (631 Patientinnen in der GKV) in einem ähnlichen Indikationsgebiet von Olaparib aus dem Jahr 2018 [4] liegt eine Überschätzung vor. Die Angaben zur Anzahl der prävalenten Patientinnen (1387 bis 2396 Patientinnen in der GKV) kann abschließend nicht bewertet werden, da aktuelle Daten zur Überlebensdauer der Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht vorliegen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin in €	Kommentar
Niraparib	Erwachsene Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden und eine	1. Jahr: 67 319,63 bis 100 970,54  Folgejahre: 67 304,03 bis 100 957,14	Die Untergrenzen der Jahrestherapiekosten sind aufgrund einer zu niedrig angesetzten Dosierung für Niraparib unterschätzt. Die Angaben zur Obergrenze sind in der Größenordnung plausibel.
Olaparib	Erhaltungstherapie benötigen	1. Jahr: 82 755,18  Folgejahre: 82 742,88 bis 82 745,08	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
beobachtendes Abwarten	Erhaltungstherapie benötigen	keine Angaben	Der pU stellt keine Kosten dar.
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittel-Kosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. 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.

*„In der Fachinformation befinden sich zusammengefasst folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:*

##### ***Dosierung und Art der Anwendung***

*Die Behandlung mit Zejula sollte von einem mit der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel vertrauten Arzt begonnen und überwacht werden.*

##### ***Dosierung***

*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 fortzuführen.*

#### *Versäumte Einnahme*

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

#### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

*Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 1. 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 Dosisreduktion empfohlen. Bestehen Nebenwirkungen trotz Therapieunterbrechung von 28 Tagen weiterhin, wird das Absetzen von Zejula empfohlen. Sind Nebenwirkungen mit diesen Maßnahmen einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktion nicht beherrschbar, wird das Absetzen von Zejula empfohlen.*

*Dosisreduktionen können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden. Als Dosisreduktion wird zunächst die Verminderung von drei Hartkapseln pro Tag (300 mg) auf zwei Hartkapseln pro Tag (200 mg) empfohlen. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, kann eine zweite Dosisreduktion von zwei Hartkapseln pro Tag (200 mg) auf 1 Kapsel pro Tag (100 mg) durchgeführt werden.*

*Die empfohlenen Modifizierungen der Dosis bei Nebenwirkungen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.*

Tabelle 1-21: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

Nicht-hämatologische behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad $\geq 3$ nach CTCAE*, wenn eine Prophylaxe als nicht durchführbar angesehen wird oder die Nebenwirkung unter einer Behandlung persistiert	Erstmaliges Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (200 mg/Tag).</li> </ul>
	Zweites Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (100 mg/Tag).</li> </ul>
Behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad $\geq$ Grad 3 nach CTCAE, die unter der Therapie mit Zejula 100 mg/Tag über mehr als 28 Tage anhält	Abbrechen der Therapie.
* CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Tabelle 1-22: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Zejula vor allem in der Anfangsphase der Therapie beobachtet. Es wird daher empfohlen, im ersten Monat der Behandlung wöchentlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen und die Dosis nach Bedarf anzupassen. Nach dem ersten Monat wird eine einmal monatliche Überwachung des vollständigen Blutbilds und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Auf Grundlage individueller Laborwerte kann auch im zweiten Monat der Behandlung eine wöchentliche Kontrolle notwendig werden.	
Hämatologische Nebenwirkungen, die eine Transfusion oder die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich machen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen <math>\leq 10.000/\mu\text{l}</math> 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.</li> <li>• Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula sollte eine Dosisreduktion erfolgen.</li> </ul>

Thrombozytenzahl < 100.000/ $\mu$ l	<p>Erstmaliges Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration <math>\geq</math> 100.000/<math>\mu</math>l.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis nach klinischem Ermessen.</li> <li>• Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt &lt; 75.000/<math>\mu</math>l liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis erfolgen.</li> </ul>
	<p>Zweites Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration <math>\geq</math> 100.000/<math>\mu</math>l.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Neutrophilenzahl < 1.000/ $\mu$ l oder Hämoglobinkonzentration < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf <math>\geq</math> 1.500/<math>\mu</math>l oder der Hämoglobinkonzentration auf <math>\geq</math> 9 g/dl.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Zejula.</li> </ul>

#### *Patienten mit niedrigem Körpergewicht*

*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 Patienten*

*Bei älteren Patientinnen ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Zum Einsatz bei Patientinnen ab dem 75. Lebensjahr stehen nur eingeschränkte 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).*

#### *Patienten mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-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**

*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**

#### Hämatologische Nebenwirkungen

*In der NOVA-Studie wiesen Patientinnen, die für eine Behandlung mit Zejula infrage kamen, folgende hämatologische Ausgangswerte vor der Therapie auf: absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1.500$  Zellen/ $\mu$ l; Thrombozytenzahl  $\geq 100.000$  Zellen/ $\mu$ l, Hämoglobinkonzentration  $\geq 9$  g/dl. Bei mit Zejula behandelten Patientinnen wurden hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie) beschrieben. In der NOVA-Studie kam es bei 48 von 367 Patientinnen (13 %) zu Blutungen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Alle Blutungen, die zusammen mit Thrombozytopenie auftraten, waren vom Schweregrad 1 oder 2, mit Ausnahme eines Ereignisses vom Schweregrad 3 mit Petechien und Hämatomen, das gleichzeitig mit einem schweren unerwünschten Ereignis einer Panzytopenie beobachtet wurde. Thrombozytopenien traten häufiger bei Patientinnen auf, deren Thrombozytenausgangswerte unter  $180 \times 10^9/l$  lagen. Bei etwa 76 % der Patientinnen mit geringen Thrombozytenzahlen zu Beginn der Zejula-Behandlung ( $< 180 \times 10^9/l$ ), kam es zu Thrombozytopenien aller Schweregrade und 45 % der Patientinnen entwickelten eine Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4. Eine Panzytopenie wurde bei weniger als 1 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, beobachtet. Wenn bei einer Patientin schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, einschließlich Panzytopenien, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.*

*Zur Überwachung aller klinisch relevanten 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 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*

*Die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms bzw. einer akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML), einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurde bei einer geringen Zahl von Patientinnen unter Zejula oder Placebo beschrieben. In der internationalen Phase-III-Schlüsselstudie (ENGOT-OV16) war bei Patientinnen unter Niraparib die Häufigkeit von MDS/AML mit 1,4 % der von Patientinnen unter Placebo (1,1 %) vergleichbar. Insgesamt wurde ein MDS oder eine AML bei 7 von 751 Patientinnen (0,9 %) diagnostiziert, die Zejula in einer der klinischen Studien erhalten hatten.*

*Die Dauer der Behandlung mit Zejula bei Patientinnen, die in der Folge ein MDS oder eine AML entwickelten, variierte zwischen 1 Monat und mehr als 2 Jahren. Die Fälle waren typisch für ein(e) sekundäre(s) MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie. Alle Patientinnen hatten mehrere Zyklen Platin-haltigen Chemotherapieregimes erhalten, und viele von ihnen waren auch mit weiteren DNA-schädigenden Substanzen und Bestrahlungen behandelt worden. Einige Patientinnen wiesen eine anamnestic 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. Eine vorbestehende Hypertonie sollte adäquat beherrscht sein, bevor eine Behandlung mit Zejula begonnen wird. Der Blutdruck sollte unter der Behandlung mit Zejula im ersten Jahr monatlich und danach regelmäßig kontrolliert werden.*

*Eine Hypertonie sollte, wenn nötig, medikamentös mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln oder 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.*

#### 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, 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***

### *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 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). Der wesentlich primäre Metabolit M1 ist kein Substrat von P-gp, BCRP oder BSEP. Niraparib ist kein Substrat von 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, OAT 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 aktiven Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP3A4-abhängig ist. Das gilt insbesondere bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Alfentanil, Ergotamin, Pimozid, Quetiapin und Halofantrin).*

*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 ist nicht vollständig auszuschließen. M1 ist kein Induktor von CYP1A2. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit aktiven Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP1A2-abhängig ist. Das gilt insbesondere bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Clozapin, Theophyllin und Ropinirol).*

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

*Niraparib ist kein Inhibitor von BSEP. 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 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 aktiven Substanzen 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***

#### ***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 wurde 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**

*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**

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

*Neben den oben ausgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels sind ergänzend noch folgende Informationen zu beachten: Die Dosierung von Niraparib beträgt 300 mg/Tag. Die Dosis kann basierend auf der Verträglichkeit mit Reduktionen auf 200 mg oder 100 mg pro Tag individualisiert werden. Im Studienprotokoll der Studie NOVA war eine entsprechende Reduktion basierend auf der Verträglichkeit bereits vorgesehen und wurde im Rahmen der Studie auch durch die Prüfärzte entsprechend umgesetzt. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass die durchschnittliche Dosis in der Studie NOVA über alle Patientinnen und Zyklen hinweg ca. 200 mg (194,98 mg) betrug. Da nur 13 % der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht Niraparib in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus erhielten, wurde eine retrospektive, multivariate Analyse zu prädiktiven Faktoren für eine mögliche Dosisreduktion durchgeführt. Die Faktoren Körpergewicht < 77 kg und/oder Thrombozytenzahl < 180.000/ $\mu$ l waren mit einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4 assoziiert. Die Auswertung erfolgte basierend auf Quartilen mit 75 % der Patientinnen mit Körpergewicht < 77 kg und 25 % der Patientinnen mit Thrombozytenzahlen bei Studieneintritt < 180.000/ $\mu$ l. Dies ist konsistent mit der Zahl der Patientinnen, bei denen Dosisreduktionen in der Studie durchgeführt wurden. Somit ist zu erwarten, dass auch im Versorgungsalltag für einen*

*Großteil der Patientinnen eine entsprechende Dosisreduktion als sehr wahrscheinlich anzusehen ist. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht < 58 kg kann gemäß Fachinformation sogar eine Anfangsdosis von 200 mg in Erwägung gezogen werden.“*

## 5 Literatur

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

1. 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]. 04.05.2017 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Langversion 3.0; Januar 2019.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-36 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 666). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-36\\_Olaparib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-36_Olaparib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
5. AstraZeneca. Modul 4A Olaparib (Lynparza): Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell); Stand: 04.06.2018.
6. TESARO. Zejula 100mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 15.11.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2019.
8. European Medicines Agency. CHMP assessment report: Zejula. 2017.
9. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 6): vi24-v32.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).

12. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC 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.
13. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 12.12.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/12-03-07\\_Gemeinsame\\_Stellungnahme\\_IQWiG\\_GMDS\\_IBS-DR\\_zum\\_indirekten\\_Vergleich.pdf](https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf).
14. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments: about EQ-5D [online]. [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments>.
15. FACIT. Questionnaires: FACT-O [online]. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: <https://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>.
16. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2154-2164.
17. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019.
18. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1784-1792.
19. Colloca G, Venturino A. Trial-level analysis of progression-free survival and response rate as end points of trials of first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Med Oncol* 2017; 34(5): 87.
20. Shimokawa M, Kogawa T, Shimada T, Saito T, Kumagai H, Ohki M et al. Overall survival and post-progression survival are potent endpoint in phase III trials of second/third-line chemotherapy for advanced or recurrent epithelial ovarian cancer. *J Cancer* 2018; 9(5): 872-879.
21. Sjoquist KM, Lord SJ, Friedlander ML, John Simes R, Marschner IC, Lee CK. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in modern ovarian cancer trials: a meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918788500.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).

23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2\\_cid298?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?__blob=publicationFile).
24. Hancer LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E 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.
25. Kantar Health. Treatment architecture: Western Europe; ovarian cancer. 2017.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2018. 2019.
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Datenstand 31.12.2018 [online]. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
28. Diebold J. Seröse Tumoren des Ovars. *Pathologe* 2014; 35(4): 314-321.
29. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas); Datenlieferung: Juli 2017.
30. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4)

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven**

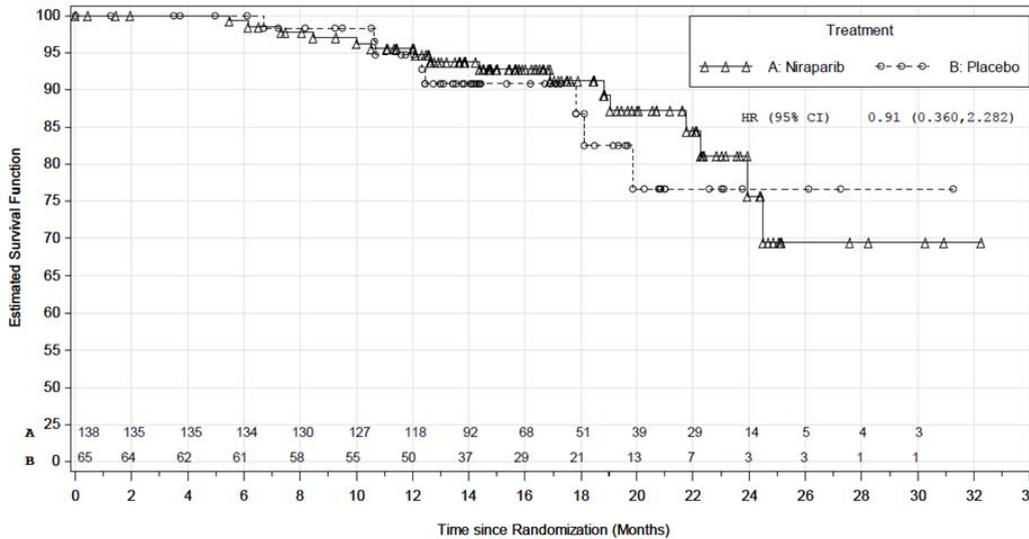


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, gBRCAmut-Kohorte

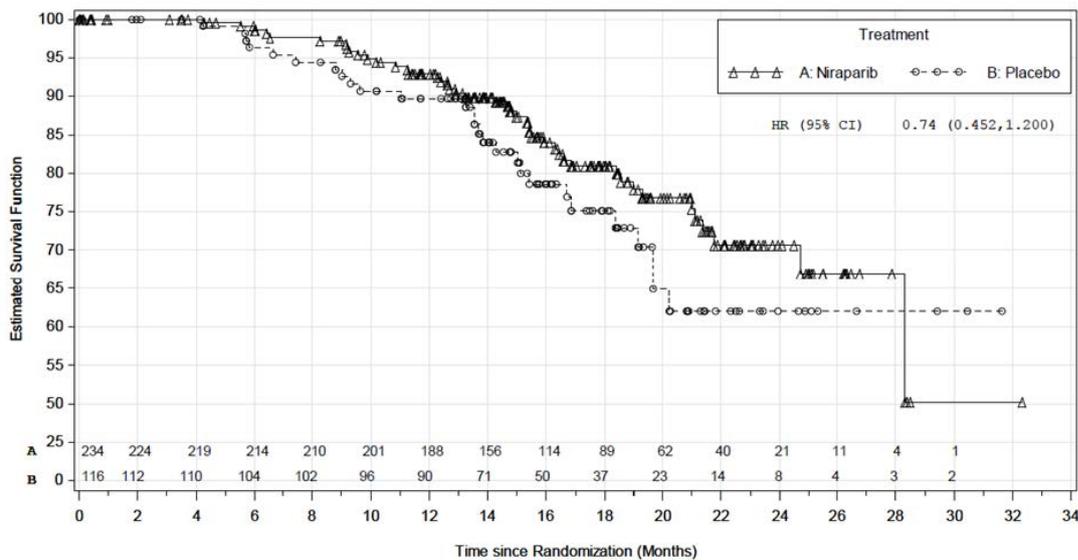


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo, Studie NOVA, non-gBRCAmut-Kohorte

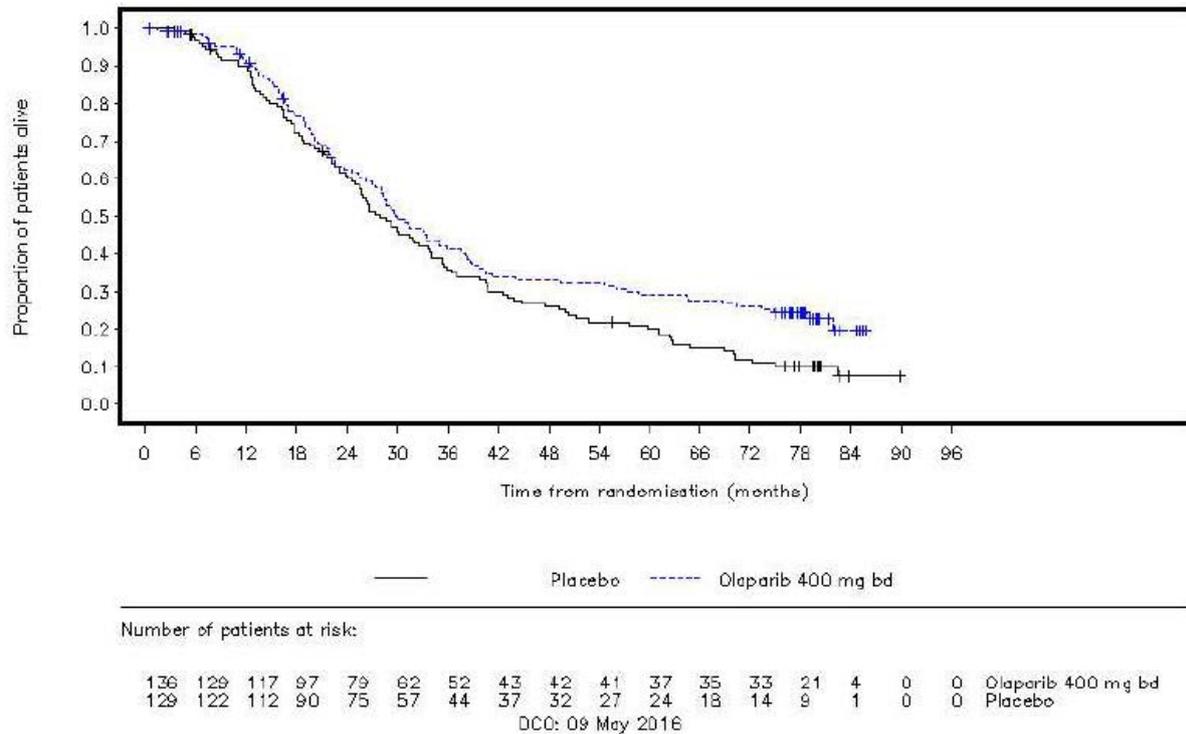


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, Studie 19

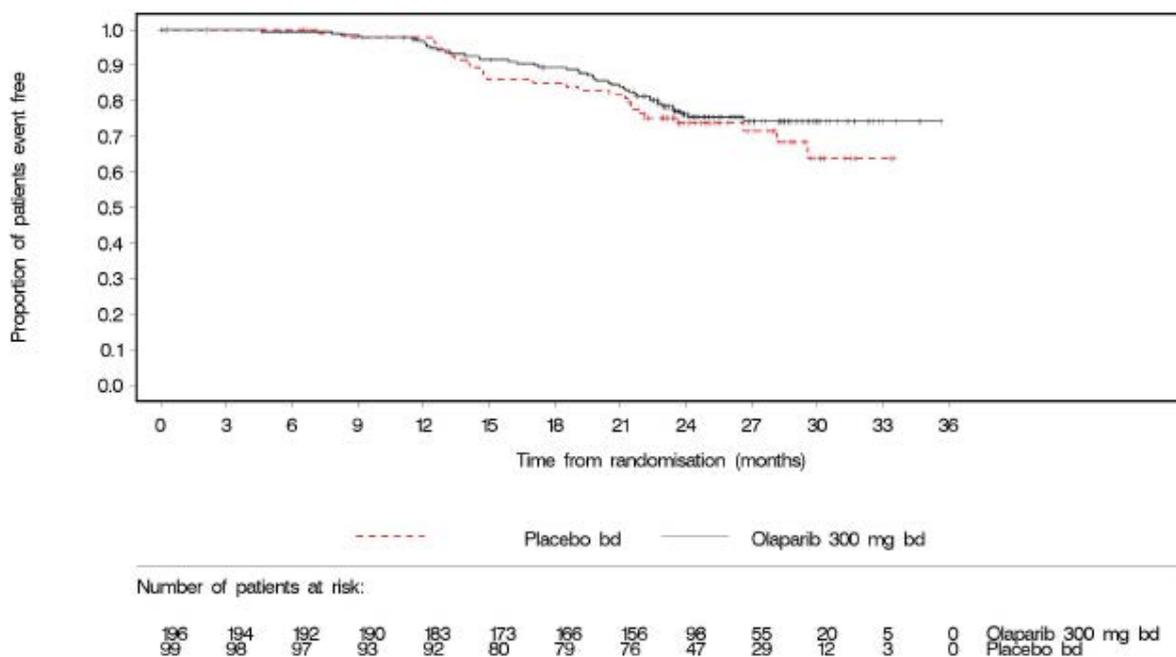


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Olaparib vs. Placebo, SOLO2

## Anhang B – Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien

Tabelle 21: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (NOVA)

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Niraparib N = 367	Placebo N = 179
<b>NOVA<sup>a</sup></b>		
Gesamt	214 (58,3) <sup>b</sup>	151 (84,4) <sup>b</sup>
Chemotherapie	178 ( 48,5)	119 ( 66,5)
Hormontherapie	8 (2,2)	7 (3,9)
PARP-Inhibitor	0 (0) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>
Andere Therapien	28 (7,6)	25 (14,0)
a. Datenschnitt vom 30.05.2016 (primäre Analyse) b. eigene Berechnung c. Aus den patientenindividuellen Daten in Modul 5 geht allerdings hervor, dass mindestens 10 Patientinnen PARP-Inhibitoren als Folgetherapie erhalten haben. n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase); RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (Studie 19)

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Olaparib N = 136	Placebo N = 129
<b>Studie 19<sup>a</sup></b>		
<b>1. Folgetherapie</b>		
Gesamt	91 <sup>b</sup> (66,9)	111 <sup>b</sup> (86,0)
platinhaltige Chemotherapie	53 (39,0)	42 (32,6)
Therapien, die Bevacizumab enthalten	4 (2,9)	4 (3,1)
andere Chemotherapien <sup>c</sup>	27 (19,9)	52 (40,3)
PARP-Inhibitor	0 (0)	6 (4,7)
Hormontherapie	5 (3,7)	2 (1,6)
andere Therapien	5 (3,7)	12 (9,3)
<b>2. Folgetherapie</b>		
Gesamt	61 <sup>b</sup> (44,9)	84 <sup>b</sup> (65,1)
platinhaltige Chemotherapie	23 (16,9)	28 (21,7)
Therapien, die Bevacizumab enthalten	2 (1,5)	6 (4,7)
andere Chemotherapien <sup>c</sup>	31 (22,8)	38 (29,5)
PARP-Inhibitor	0 (0)	7 (5,4)
Hormontherapie	3 (2,2)	4 (3,1)
andere Therapien	6 (4,4)	2 (1,6)
<p>a. Datenschnitt vom 19.05.2016</p> <p>b. Patientinnen können in mehr als einer Unterkategorie gezählt werden. Die Summe der Patientinnen mit Folgetherapie in den Unterkategorien kann daher von der Gesamtzahl der Patientinnen mit Folgetherapien abweichen.</p> <p>c. nicht platinhaltig und nicht in Kombination mit Bevacizumab</p> <p>n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 23: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Olaparib (SOLO2)

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Olaparib N = 196 <sup>a</sup>	Placebo N = 99 <sup>a</sup>
<b>SOLO2<sup>b</sup></b>		
<b>1. Folgetherapie</b>		
Gesamt	89 <sup>c</sup> (45,4)	77 <sup>c</sup> (77,8)
platinhaltige Chemotherapie	54 (27,6)	24 (24,2)
davon in Kombination mit Bevacizumab	3 (1,5)	2 (2,0)
andere Therapien, die Bevacizumab enthalten	6 (3,1)	4 (4,0)
andere Chemotherapien <sup>d</sup>	21 (10,7)	23 (23,2)
PARP-Inhibitor	5 (2,6)	22 (22,2)
Hormontherapie	2 (1,0)	1 (1,0)
andere in Entwicklung befindliche Therapien	1 (0,5)	3 (3,0)
<b>2. Folgetherapie</b>		
Gesamt	46 <sup>c</sup> (23,5)	41 <sup>c</sup> (41,4)
platinhaltige Chemotherapie	11 (5,6)	7 (7,1)
davon in Kombination mit Bevacizumab	2 (1,0)	2 (2,0)
andere Therapien, die Bevacizumab enthalten	5 (2,6)	4 (4,0)
andere Chemotherapien <sup>d</sup>	24 (12,2)	19 (19,2)
PARP-Inhibitor	0 (0)	5 (5,1)
Hormontherapie	2 (1,0)	3 (3,0)
andere in Entwicklung befindliche Therapien	2 (1,0)	1 (1,0)
<p>a. Die Angaben beziehen sich auf die Primärstudie; die chinesische Kohorte wurde nicht berücksichtigt.  b. Datenschnitt vom 19.09.2016  c. Patientinnen können in mehr als einer Unterkategorie gezählt werden. Die Summe der Patientinnen mit Folgetherapie in den Unterkategorien kann daher von der Gesamtzahl der Patientinnen mit Folgetherapien abweichen.  d. nicht platinhaltig und nicht in Kombination mit Bevacizumab</p> <p>n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		