

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

5. April 2018

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug)

Niraparib

veröffentlicht am 15. März 2018
Vorgangsnummer 2017-12-15-D-331
IQWiG Bericht Nr. 604

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Niraparib (Zejula®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Niraparib (Zejula®) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist das zweite Verfahren in dieser Entität. Niraparib gehört zur Substanzklasse der Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)–Inhibitoren. Niraparib ist zugelassen für die Erhaltungstherapie bei rezidivierten Patientinnen mit gering differenziertem, serösem Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, d. h. eine komplette oder partielle Remission erreicht haben. Niraparib hat einen Orphan-Drug-Status, eine Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Er listet in seiner Zusammenstellung keine Effekte bei der Morbidität, keine positiven oder negativen Effekte bei der Mortalität, und negative Effekte bei den Nebenwirkungen auf. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist NOVA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Niraparib-Arms.
- Niraparib führt sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne BRCA1/2-Mutationen zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,27 bzw. 0,38. Dies führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie.
- Niraparib führt nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt bei 74,1%, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 14,7%. Die Mehrzahl schwerer Nebenwirkungen von Niraparib ist hämatologisch, ohne klinische Symptomatik.

Mit Niraparib und Olparib sind jetzt zwei wirksame PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie von Patientinnen mit rezidiviertem, serösem Ovarialkarzinom, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, zugelassen. Die Wirksamkeit erscheint vergleichbar, Daten aus direkt vergleichenden Studien liegen bisher nicht vor. Niraparib hat die breitere Zulassung, ist aber auch mit mehr Nebenwirkungen belastet. Die Nebenwirkungen sind vor allem laborchemisch, nicht klinisch manifest.

2. Einleitung

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber nur bei 42%. Nur im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ, in den

Stadien II – IV ist sie überwiegend palliativ. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Aufgrund der überragenden Bedeutung platinhaltiger Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hatte sich in der Vergangenheit die Differenzierung in ein platinsensitives oder –resistentes Rezidiv mit einer fixen Grenze bei 6 Monaten etabliert. Die aktuelle S3-Leitlinie erweitert diese Einteilung unter klinischen Gesichtspunkten [2]. Sie weist daraufhin, dass eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platinfreie Therapieintervall unzureichend ist. Die Art der Rezidivbehandlung wird von weiteren Faktoren wie Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit aber auch genetische Faktoren wie dem BRCA-Mutationsstatus und der zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren bestimmt.

Nach der alten Definition wird ein Ovarialkarzinom als platinsensitiv definiert, wenn es primär auf eine platinhaltige Chemotherapie anspricht und frühestens nach 6 Monaten rezidiert. Als platinresistent sind Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie definiert. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei platinsensitivem Rezidiv (nach der alten Definition) eine der folgenden Therapien:

- Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab
- Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Gemcitabin

Eine Erweiterung der Therapieoptionen findet seit 2015 durch die Zulassung von PARP – Inhibitoren. Sie verhindern, dass durch Zytostatika induzierte DNS-Schäden durch Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) repariert werden. Der Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren in Europa ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

PARP Inhibitor	Indikation	BRCA-Status	Zulassung
Niraparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	unabhängig	11/2017
Olaparib	Erhaltungstherapie im Rezidiv nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Therapie	BRCA 1/2 Mutation, Keimbahn und somatisch	1/2015
Rucaparib	Induktionstherapie nach 2 oder mehr Linien platinhaltiger Chemotherapie, wenn keine weitere platinhaltige Chemotherapie toleriert wird	BRCA 1/2 Mutation, Keimbahn und somatisch	positive Empfehlung des CHMP 3/2018

Niraparib ist ein niedermolekularer PARP-Inhibitor. Er hemmt PARP-1 und -2 selektiv sowohl in BRCA1/2–mutierten als auch in Zelllinien ohne BRCA1/2-Mutationen.

Daten zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie nach erneutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, mäßig bis undifferenziertem, serösem Ovarialkarzinom nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie

Studienname / Erstautor / Jahr	PARP-Inhibitor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Mirza, 2016 [3]	Niraparib	gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	203	5,5 vs 21,0 ⁶ 0,27 ⁷ p < 0,001	n.e. ⁸ vs n.e. 0,91 n.s. ⁹
Mirza, 2016 [3]	Niraparib	non-gBRCA1/2 ⁵	Placebo	Niraparib	350	3,8 vs 12,9 0,38 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,74 n.s.
Ledermann [4, 5, 6]	Olaparib	Alle	Placebo	Olaparib	265	4,8 vs 8,4 0,35 p < 0,001	27,8 vs 29,8 0,73 p = 0,025
Ledermann [4, 5, 6]	Olaparib	mBRCA1/2 ⁵	Placebo	Olaparib	136	4,3 vs 11,2 0,18 p < 0,0001	30,2 vs 34,9 0,62 p = 0,025

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 in germline (nicht mutiert), mBRCA1/2 – BRCA1 oder 2 mutiert, non-gBRCA1/2 – BRCA1 und 2 nicht in germline (mutiert); ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Niraparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Behandlungssituation wird entschieden zwischen

- beobachtendes Verhalten, entsprechen dem Placebo-Arm der Zulassungsstudie
- Olaparib bei Entscheidung für eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist NGOT-OV16/NOVA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, abgekürzt NOVA. Die Patientinnen wurde in 2 Gruppen kategorisiert:

- gBRCA1/2 Patientinnen mit BRCA1 und 2 in Keimbahnkonfiguration (germline)
- non-gBRCA1/2 Patientinnen mit BRCA1 und 2 nicht in Keimbahnkonfiguration (non-germline)

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Niraparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. In beiden Kohorten fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Niraparib. Allerdings wurde in beiden Studienarmen der Median der Überlebenszeit noch nicht erreicht.

Es ist unklar, ob angesichts der langen Überlebenszeit nach Krankheitsprogress und angesichts der niedrigen Patientenzahlen, z. B. 65 Patientinnen im Placebo-Arm der gBRCA1/2-Kohorte, eine ausreichende Sicherheit für belastbare Aussagen zur Gesamtüberlebenszeit erzielt werden kann.

Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sowohl in der gBRCA- als auch in der non-gBRCA-Kohorte fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Niraparib.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ausgewertet. Diese waren sekundäre Endpunkte der Zulassungsstudie. Bei beiden Zielgrößen und in beiden Studienkohorten zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Niraparib.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der generischen EQ-5D-Skala und mittels des FACT-Fragebogens für das Ovarialkarzinom (FOSI) erhoben. In beiden Analysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 74,1% in den Niraparib-Armen versus 22,9% in den Placebo-Armen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Placebo ist hoch und weist auf die hohe Belastung durch die vorangehende Chemotherapie und die Erkrankung hin. Häufigste Nebenwirkungen von Niraparib im CTCAE Grad 3/4 waren Thrombozytopenie (33,8%), Anämie (25,3%), Neutropenie (19,6%), Fatigue (8,2%), Hypertonie (8,2%) und Übelkeit (3,0%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 14,7% im Niraparib- und bei 2,2% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist ausführlich. In die zusammenfassende Darstellung werden nur die Gesamtüberlebenszeit und die Nebenwirkungen aufgenommen. Es fehlen die Auswertungen zu Parametern der Morbidität, zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren gehören zu den Hoffnungsträgern der gezielten Therapie [7]. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist intelligent und vielfältig anwendbar. Bisher haben sich die hohen Erwartungen nicht erfüllt [8, 9, 10].

Zulassungen erfolgten nur beim metastasierten Ovarialkarzinom. Olaparib wurde 2015 im Rezidiv nach erneuter, erfolgreicher platinhaltiger Chemotherapie als Erhaltungstherapie zugelassen. Die Zulassung ist auf Patientinnen mit nachgewiesener BRCA1/2 Mutation beschränkt. Olaparib erhielt in der frühen Nutzenbewertung die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“. Ebenso wie Niraparib hat Olaparib einen Orphan-Drug-Status.

Niraparib ist für Patientinnen mit und ohne Nachweis einer BRCA1/2 Mutation zugelassen. Basis der Zulassung ist ein deutlicher Vorteil im progressionsfreien Überleben mit Hazard Ratios von 0,27 und 0,38, die sich auch in eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie übersetzen. Die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie ist für die Patientinnen ein hochrelevanter Endpunkt. Dass die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, ist eine gängige klinische Beobachtung, wurde aber in NOVA formal nicht dokumentiert. Die Unterschiede im progressionsfreien Überleben liegen im Bereich der Wirksamkeit von Olaparib.

Niraparib führt nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, der Median der Überlebenszeit wurden in beiden Kohorten und in den vier Studienarmen nicht erreicht. Es ist unsicher, ob die statistische Power der Zulassungsstudie mit dem 2:1 Design ausreichend für den Nachweis von Unterschieden in der Gesamtmortalität ist. Dazu kommen konkurrierende Faktoren der Mortalität aufgrund der (erfreulicherweise) relativ langen Überlebenszeit nach Krankheitsprogress.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist mit 74,1% hoch für eine Erhaltungstherapie, deutlich höher als unter Olaparib. Allerdings ist der Unterschied vor allem auf Nebenwirkungen im Bereich der hämatologischen Laborwerte zurückzuführen, die nicht zu klinisch relevanten Nebenwirkungen wie Infektionen oder Blutungen geführt haben. Die höhere Rate an Fatigue-Symptomatik kann durch die Anämie bedingt sein.

Wir haben für Patientinnen mit Rezidiv eines gering differenzierten, serösen Karzinoms der Ovarien, die erneut auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben, jetzt zwei PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Niraparib hat die breitere Indikation, ist aber auch mit mehr Nebenwirkungen belastet. In den nationalen [2] und auch internationalen Leitlinien wird die Therapie mit PARP-Inhibitoren in dieser Indikation empfohlen.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 375:2154-2164, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310)
4. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 366:1382-1392, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105535](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535)
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C 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 15:852-861, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C 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 17:1579-1589, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)

7. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al.: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 364:205-214, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1011418](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011418)
8. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
9. Bang YJ, Xu RH, Chin K et al.: Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:1637-1651, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30682-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30682-4)
10. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al.: Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol Feb 28, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüttner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand