



(20775) ZEJULA, GlaxoSmithKline AG

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2019 bis zum 31. Juli 2022

1 Zulassung Swissmedic

ZEJULA wurde von Swissmedic per 3. Oktober 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zejula est indiqué pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Der im Arzneimittel ZEJULA enthaltene Wirkstoff Niraparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme 1 und 2 (PARP: Poly-[ADP-Ribose]-Polymerase), die bei der DNA-Reparatur von Bedeutung sind. Die Zytotoxizität von Niraparib scheint auf eine Hemmung der enzymatischen Aktivität der PARP-Proteine und eine vermehrte Bildung von PARP-DNA-Komplexen zurückzugehen, die letztlich in einer DNA-Schädigung (Doppelstrangbrüche), Apoptose und Zelltod resultieren.

Studie 1 - (NOVA) - Mirza MR et al., Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer, N Engl J Med. 2016 Dec 1; 375(22): 2154-2164

In der internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, Phase-III-NOVA-Studie (ENGOT-OV16 / NOVA) wurden die Wirksamkeit (primärer Endpunkt PFS) und Sicherheit von Niraparib in zwei unabhängigen Patientenpopulationen mit platinempfindlichem Karzinom des Ovars, der Tuben oder einer primären Peritonealkarzinose (*nach mindestens 2 vorangegangenen platinbasierten Therapien, wovon auf letztere Therapie ein Ansprechen dokumentiert sein musste*) untersucht:

Die erste Kohorte umfasste Patientinnen mit einer gesicherten Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCAmut) (N=203), die zweite Kohorte Patientinnen ohne Keimbahn-BRCA-Mutation (non-gBRCAmut) (N=350). Die non-gBRCAmut¹ Kohorte umfasste Patientinnen, welche HRD²-positiv mit somatischer BRCA-Mutation (N=47), HRD-positiv mit Wildtyp-BRCA (N=115) und HRD negativ (N=134) waren. Innerhalb der jeweiligen beiden Kohorten wurden die Patientinnen im Verhältnis 2:1 stratifiziert randomisiert einer Behandlung mit Niraparib oder Placebo zugewiesen.

Die Stratifikation erfolgte nach den folgenden Kriterien:

- Zeitdauer bis zum Auftreten einer Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Therapie vor Studienbeginn (6 bis < 12 Monate versus ≥ 12 Monate)
- Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit dem vorletzten oder letzten Platin-haltigen Regime (ja versus nein)
- bestes Ansprechen unter dem jüngsten Platin-haltigen Regime (komplette Remission versus partielle Remission).

Es wurde eine getrennte Auswertung der beiden Kohorten durchgeführt.

Für die non-gBRCAmut-Kohorte wurde ein hierarchisches Testprozedere gewählt: Auswertung der Untergruppe der HRD-positiven Patientinnen, falls Signifikanz gezeigt werden kann, wird die Overall-Kohorte der non-gBRCAmut (unabhängig von HRD-Status und Vorliegen einer somatischen BRCA-Mutation) getestet.

¹Abkürzungen: **gBRCAmut** = Keimbahn-BRCA-Mutation, **non-gBRCAmut** = keine Keimbahn-BRCA-Mutation

²HRD=homologous recombinant deficient

Studieneinschluss:

In die NOVA-Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit Rezidiv eines überwiegend gering differenzierten, serösen epithelialen platinsensitiven (platinsensitiv=Ansprechen auf Platin im Sinne einer kompletten Remission (CR) oder partiellen Remission (PR) über mehr als 6 Monate unter der vorletzten Platin-basierten Therapie) Karzinoms von Ovar oder Tuben oder einer primären Peritonealkarzinose. Eingeschlossene Patientinnen hatten mindestens zwei vorher abgeschlossene platinbasierte Therapien (Carboplatin, Oxaliplatin, Cisplatin), wobei für die letzte platinbasierte Therapie vor Studieneinschluss folgendes gelten musste:

- die Patientinnen mussten mindestens 4 Zyklen der platinbasierten Therapie erhalten haben.
- vollständiges oder partielles Ansprechen auf die letzte platinbasierte Therapie.
- Nach der letzten Behandlung muss die Patientin entweder ein CA-125 im Normbereich oder eine CA-125-Senkung über 90% während der letzten platinbasierten Therapie aufgewiesen haben, welche über mindestens 7 Tage stabil war (keine Zunahme > 15%).
- Nach der letzten Behandlung durfte die Patientin keine messbaren Läsionen > 2cm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben.

Studienausschluss:

Patientinnen mit früherer Therapie mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich ZEJULA, waren ausgeschlossen, ebenso Patientinnen mit bekannter aktiver Hepatitis-Erkrankung oder symptomatisch unkontrollierten Hirn- oder Leptomeningealmetastasen. Patientinnen mit ungünstigem Risikoprofil aufgrund von schweren, nicht kontrollierten Erkrankungen, einer nicht-malignen Systemerkrankung oder eines aktiven, nicht kontrollierten Infekts waren ebenso ausgeschlossen.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie überleben (PFS, separate Auswertung für jede Kohorte), bestimmt anhand von RECIST-Kriterien oder klinischen Symptomen plus einer erhöhten Konzentration von CA-125 bestimmt ³.

Das Fortschreiten der Erkrankung wurde bestimmt, wenn mindestens eines der folgenden 3 Kriterien erfüllt war:

- Feststellung durch eine radiologische Tumorbewertung durch Computer- oder Magnetresonanztomographie entsprechend RECIST (Version 1.1).
- Feststellung aufgrund diagnostischer Testverfahren (wie histologischer/zytologischer Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Endoskopie oder PET) möglich, wenn diese neuen Läsionen oder ein Wachstum bekannter Läsionen zeigten UND gleichzeitig ein durch den CA-125-Marker nach den Kriterien der GCIG festgestellter Krankheitsfortschritt vorlag.
- Vorhandensein von eindeutigen klinischen Zeichen und Symptomen eines Fortschreitens der Erkrankung unabhängig von nicht-malignen oder iatrogenen Ursachen. Dies waren behandlungsresistente Tumorschmerzen, tumorbedingter Darmverschluss oder eine zunehmende Beeinträchtigung der Darmfunktion oder die symptomatische Verschlechterung eines Aszites oder Pleuraergusses UND gleichzeitiges Vorliegen eines durch den CA-125 Marker nach den Kriterien der GCIG festgestellter Krankheitsfortschrittes.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten das chemotherapiefreie überleben (CFI), die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), das PFS nach der ersten Folgetherapie (PFS2, zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unreif), die Zeitdauer bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) und das Gesamtüberleben (OS).

Die finale OS-Analyse wurde mit Amendment 4 gestrichen. Zuvor war eine finale OS-Analyse geplant, wenn etwa 60% Todesfälle aufgetreten sind. Gemäss G-BA-Nutzenbewertung plant die ZulassungsinhaberIn die neu zu erwartenden Daten zum Endpunkt «Gesamtüberleben» im Rahmen der dafür vorgesehenen Möglichkeiten einzureichen. Eine finale OS-Analyse liegt noch nicht vor

Patientencharakteristika:

Der Primärtumor war bei den meisten Patientinnen (> 80 %) in beiden Kohorten in den Ovarien lokalisiert (bei 5.1-9.5% der Patientinnen lag der Primärtumor in den Eileitern und bei 6.5-10.3% der Patientinnen im Peritoneum), die meisten Tumoren (> 84 %) wiesen eine seröse Histologie auf. Die Mehrheit der Patientinnen hatten ein Ovarialkarzinom Stage III oder IV. In beiden Behandlungsarmen in beiden Kohorten hatte ein erheblicher Anteil der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene platinbasierte Chemotherapie-Regimes erhalten, mit 43 % bzw. 25 % der Niraparib-Patientinnen in der gBRCAmut- bzw. der Non-gBRCAmut-Kohorten. Rund ein Viertel der Patientinnen hatten in vorangehenden Therapien Bevacizumab erhalten. In der gBRCAmut-Kohorte lag die mediane Anzahl der Behandlungszyklen im Niraparib-Arm höher als im Placebo-Arm (14 bzw. 7 Zyklen) und ein höherer Anteil der mit Niraparib behandelte Patientinnen setzte die Behandlung über mehr als 12 Monate fort (54.4 % gegenüber 16.9% der mit Placebo behandelten Patientinnen).

In der Non-gBRCAmut-Kohorte lag die mediane Anzahl der Behandlungszyklen im Niraparib-Arm ebenfalls höher als im Placebo-Arm (8 bzw. 5 Zyklen) und ein höherer Anteil der mit Niraparib behandelten Patientinnen setzte die Behandlung über mehr als 12 Monate fort (34.2 % gegenüber 21.1 % der mit Placebo behandelten Patientinnen). Die mediane follow-up-Dauer bis zum Datenschnitt betrug über alle Patientinnen hinweg 16.9 Monate.

³ Definition des Fortschreitens der Erkrankung: der Prüfärzt musste angeben, welches Kriterien zur Diagnose des Fortschreitens der Erkrankung verwendet wurde, vgl. folgende Seite

Intervention:

Die Behandlung begann an Tag 1 von Zyklus 1 (C1/D1) mit Niraparib 300 mg (1 mal täglich 3 Kapseln zu 100 mg oder entsprechendem Placebo einmal pro Tag und wurde dann kontinuierlich in 28-tägigen Zyklen fortgesetzt. In der NOVA-Studie erfolgte bei 48 % der Patientinnen in Zyklus 1 einen Therapieunterbruch. Etwa 47 % der Patientinnen begannen Zyklus 2 in einer reduzierten Dosis. Bei Auftreten hämatologischer Toxizität konnte die Therapie bis zu 28 Tagen unterbrochen werden. Die am häufigsten angewendete Niraparib-Dosis in der NOVA-Studie war 200 mg. Ein Crossover für Patientinnen im Placebo-Arm zum Niraparib-Arm war bis zur Progression nicht erlaubt

Endpunkte und Resultate:

Im primären Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikant verbessertes PFS unter der Erhaltungstherapie mit Niraparib im Vergleich zu Placebo (vorzeitige Auswertung); mit einer Hazard Ratio (HR) von 0.27 in der gBRCAmut-Kohorte (95%-Konfidenzintervall [CI] 0.173-0.410; p < 0.0001) und einer HR von 0.45 in der Gesamtkohorte mit non-gBRCAmut-Status (95%-CI 0.338-:0.607; p < 0.0001). Eine Sensitivitätsanalyse, die nur das von den Prüfärzten beurteilte PFS berücksichtigte, zeigte für die gBRCAmut-Kohorte folgende Ergebnisse: HR 0.27 (95%-CI 0.182-0.401; p < 0,0001); medianes PFS 14.8 Monate (95%-CI 12.0-16.6) unter Niraparib und 5.5 Monate (95%-CI 4.9-7.2) unter Placebo; für die non-gBRCAmut-Kohorte betrug die HR 0.53 (95%-KI 0.405-0.683; p < 0.0001); medianes PFS 8.7 Monate (95%-CI 7.3-10.0) unter Niraparib und 4.3 Monate (95%-CI 3.7-5.5) unter Placebo.

Ergebnisse für den primären Endpunkt in der NOVA-Studie:

	gBRCAmut Kohorte		non-gBRCAmut Kohorte	
	Niraparib N=138	Placebo N=65	Niraparib N=234	Placebo N=116
Medianes PFS (95%-CI) in Monaten	21.0 (12.9; NR)	5.5 (3.8; 7.2)	9.3 (7.2; 11.2)	3.9 (3.7; 5.5)
p-Wert	< 0.0001		< 0.0001	
HR (Niraparib versus Placebo) (95% CI)	0.27 (0.173; 0.410)		0.45 (0.338; 0.607)	

Medianes PFS über beide Kohorten hinweg (und unabhängig vom Biomarker-Status) betrug 11.3 Monate für die 372 Patientinnen im Niraparib-Arm und 4.7 Monate für die 181 Patientinnen im Placebo-Arm (HR 0.38, 95% CI 0.303-0.488, p<0.0001).

Vor der Entblindung der Studie waren die Tumoren auf das Vorhandensein von Zellen untersucht worden, die für die homologe Rekombination defizient sind (HRD). Dazu wurde ein experimenteller HRD-Test eingesetzt, der drei indirekte Masse für eine Instabilität des Tumorgenoms heranzieht: Verlust der Heterozygotie, allelische Imbalancen in den Regionen um die Telomere (TAI) und langstreckige DNABrüche (LST).

Ergebnisse für die Untergruppen der **non-gBRCAmut-Kohorte**:

Non-gBRCAmut + HRDpositiv (primary) N=162						
	Niraparib		Placebo			
Medianes PFS (95%-CI) Monate	12.9		3.8			
p-Wert	< 0.0001					
HR (95% CI)	0.38 (0.24; 0.59)					
non-gBRCAmut Kohorte: Subgruppen (explorativ)						
	HRD positiv + somatische BRCAmut N=47		HRD positiv + BRCA wild type N=115		HRD-negative N=134	
	Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo
Medianes PFS (95%-CI) Monate	20.9	11.0	9.3	3.7	6.9	3.8
p-Wert	0.02		< 0.001		0.02	
HR (95% CI)	0.27 (0.08; 0.90)		0.38 (0.23; 0.63)		0.58 (0.36; 0.92)	

Der experimentelle Test erlaubte keine Vorab-Einschätzung, welche Patientinnen von einer Erhaltungstherapie mit Niraparib profitieren würden und welche nicht.

Sicherheit / Verträglichkeit

In der Zulassungsstudie kam es bei 48% der Patientinnen zu einem Therapieunterbruch. 47% der Patientinnen begannen den zweiten Zyklus in einer reduzierten Dosis (200 mg).

Im Verum-Arm erlitten in der gBRCAmut-Kohorte 79.4% der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis \geq Grad 3 und 30.9% der Patientinnen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

In der non-gBRCAmut-Kohorte trat bei 71 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis \geq Grad 3 und bei 20.4% der Patientinnen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

Beobachtete Grad 3 oder Grad 4-hämatologische Ereignisse, welche bei mindestens 10% der Patienten unter Niraparib-Therapie auftraten, waren Thrombozytopenie (33.8 %), Anämie (25.3 %) und Neutropenie (19.6%).

Von allen Patientinnen, welche Niraparib erhalten hatten, brachen 14.7 % die Therapie bedingt durch ein unerwünschtes Ereignis ab im Vergleich zu 2.2 % der Patientinnen unter Placebo.

Folgende Toxizitäten können unter Therapie mit Niraparib auftreten:

Hämatologische Toxizität (Thrombozytopenie (Niraparib vs. Placebo: 61.3 % vs. 5.5 %), Anämie (Niraparib vs. Placebo: 50.1 % vs. 6.7 %), Neutropenie (Niraparib vs. Placebo: 30.2 % vs. 6.1 %), Leukopenie), gastrointestinale Toxizität, Fatigue, kardiovaskuläre Toxizität (Bluthochdruck, Tachykardie, Palpitationen).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Niraparib-Therapie waren Nausea, Appetitverlust, Fatigue, Kopfschmerzen, Verstopfung, Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie.

Das Gesamtrisiko für eine AML und MDS beträgt 0.9 % (vgl. Moore KN et al, Gynecol 2018 Apr; 149 (1):214-220, The poly(ADP ribose)polymerase inhibitor niraparib:Management of Toxicities).

In Clin Cancer Res. 2018 Apr 12 (FDA Approval Summary: Niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinum-based chemotherapy) wurde über 5 Fälle von MDS/AML (1.4 %) bei Patientinnen unter Niraparib-Therapie und 2 Fälle bei Patientinnen (1.1 %) unter Placebo berichtet.

Die vorgesehene Fachinformation spricht in der Rubrik Vorsichtsmassnahmen folgende Bereiche an:

- Unerwünschte hämatologische Wirkungen
- AML/ MDS
- Bluthochdruck und hypertensive Krisen

Medizinische Leitlinien

NCCN: Die Angaben zur Erhaltungstherapie von Ovarialkarzinomen wurden revidiert:

„Clinical trial or if partial or complete response: Continue bevacizumab if previously treated with chemotherapy + bevacizumab or consider niraparib* or olaparib* or rucaparib* or observe

*for those with platinum-sensitive disease who have completed two or more lines of platinum-based therapy. Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARP inhibitor.“

NCCN empfiehlt alle Wirkstoffe (Bevacizumab, Niraparib, Olaparib, Rucaparib) zur Erhaltungstherapie von Ovarialkarzinomen (in Monotherapie).

ESMO: Niraparib hat noch keinen Eingang in die ESMO-Guidelines gefunden.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Direktvergleichende Studien zwischen Niraparib und Olaparib bei Patientinnen mit BRCA-Mutation oder zwischen Niraparib und Bevacizumab fehlen. NICE äussert sich (basierend auf einem indirekten Vergleich) dahingehend, dass für Niraparib nicht gezeigt werden konnte, dass es wirksamer ist als Olaparib bei Patientinnen mit einem BRCA-Mutations-positiven Ovarialkarzinom, welche 3 oder mehr vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten. [Anm. BAG: Olaparib wird in England vergütet bei Patientinnen mit 3 oder mehr vorangegangenen platinbasierten Chemotherapien bis maximal 15 Therapiemonate. Darüber hinaus (nach 15 Monaten Therapiedauer) werden die Therapiekosten von der ZulassungsinhaberIn übernommen].

Aus Sicht des BAG ist noch unklar, wo in der Therapielandschaft ZEJULA im Verhältnis zu LYNPARZA und AVASTIN bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen einzuordnen ist.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Unter Erhaltungstherapie (Monotherapie) mit Niraparib konnte das PFS (primärer Endpunkt) in beiden Kohorten (Patientinnen mit vorliegender Keimbahn-BRCA-Mutation, Patientinnen ohne vorliegende Keimbahn-BRCA-Mutation) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert werden. Die Verlängerung war in der Kohorte mit vorliegender Keimbahn-BRCA-Mutation am ausgeprägtesten. Daten zum Gesamtüberleben (OS-Daten) fehlen, werden aber für das Jahr 2020 erwartet. Aufgrund ausstehender OS-Daten und unklarer Einordnung in die Therapielandschaft im Verhältnis zu LYNPARZA und AVASTIN kann die Wirksamkeit nur befristet als erfüllt erachtet werden.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen/

Die ZulassungsinhaberIn beantragt Packungen zu 56 Kapseln à 100 mg Niraparib und 84 Kapseln à 100 mg Niraparib.

Mit Verfügung Gutheissung von Swissmedic vom 3. Oktober 2018 wird auch eine Packungsgrösse zu 28 Kapseln zugelassen, die aber vonseiten der ZulassungsinhaberIn nicht angeboten werden wird.

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA:

Der G-BA stuft im Beschluss vom 7. Juni 2018 das Ausmass des Zusatznutzens von Niraparib als nicht quantifizierbar ein. Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, befristet der G-BA den Beschluss zeitlich bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib vorliegen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben wird im zweiten Quartal 2020 erwartet.

NICE:

"Niraparib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating relapsed, platinum-sensitive high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer that has responded to the most recent course of platinum-based chemotherapy in adults, only if:

- they have a germline BRCA mutation and have had 2 courses of platinum-based chemotherapy or*
- they do not have a germline BRCA mutation and have had 2 or more courses of platinum-based chemotherapy and*
- the conditions in the managed access agreement for niraparib are followed.*

Why the committee made these recommendations

People with relapsed, platinum-sensitive high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer have a high unmet clinical need because the disease has a poor prognosis and chemotherapy is the only available treatment for many people. Niraparib appears to be a promising treatment for this disease. Olaparib may be another treatment option, but it is only recommended for people with a BRCA mutation who have had 3 or more courses of platinum-based chemotherapy.

A clinical trial shows that niraparib extends progression-free survival compared with routine surveillance, but the final results on overall survival are not available yet. Therefore, it's not clear whether niraparib will increase the length of time people live. Because of the uncertainty in the clinical evidence, the estimates of cost effectiveness are very uncertain. Therefore niraparib cannot be recommended for routine use in the NHS.

If niraparib increases the length of time people live, it may have the potential to be cost effective in 2 groups: people with a germline BRCA mutation who have had 2 courses of platinum-based chemotherapy, or people who do not have a germline BRCA mutation and have had 2 or more courses of platinum-based chemotherapy. More evidence is needed to address the uncertainties in the clinical and cost effectiveness for these groups. Niraparib is therefore recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer in these 2 groups while further data are collected.

Overall survival data from NOVA are immature

Fewer than 20% of patients in the intention-to-treat population of NOVA had died at the latest analysis, and median overall survival had not been reached. The committee considered whether treatment with niraparib is likely to lead to an increase in overall survival and the size of any benefit. The clinical experts advised that the progression-free survival benefit shown for niraparib would be expected to translate into an overall survival benefit, but the magnitude of this is difficult to establish.

They referred to analyses from NOVA showing the time between progression after niraparib or placebo maintenance therapy, and progression after the next subsequent anti-cancer therapy. The time between the 2 points was not statistically significantly different between niraparib and placebo, indicating that the next line of treatment worked equally well regardless of whether patients had had niraparib or placebo. The clinical experts explained that there are multiple factors that could confound the overall survival results, including the use of subsequent therapies and crossover in the trial. They also highlighted that there is a small subgroup of exceptional survivors (about 15% of patients) who are still in remission and disease-free for over 5 years with a PARP inhibitor. However, there are no methods currently available to identify these people in advance.

The committee concluded that there is no reason to suppose that the overall survival benefit will be less than the progression-free survival benefit, but it is uncertain whether the overall survival benefit will be equal to or exceed the progression-free survival benefit.

Relative efficacy of niraparib and olaparib

There is no direct trial evidence comparing niraparib and olaparib. [. . .] The company's indirect comparison included people who had had 2 or more courses of chemotherapy because it considered that this was more statistically valid. The results showed no statistically significant differences in progression-

free survival between the 2 treatments, although the point estimates favoured olaparib. [. . .] It [Anm. BAG: The committee concluded that niraparib has not been shown to be more effective than olaparib in people with BRCA mutation-positive ovarian cancer, including people who have had 3 or more courses of chemotherapy. [. . .]

However, the committee heard from the clinical experts that it is biologically plausible that patients on niraparib could survive longer than 10 years.[. . .]

The overall survival estimates in the model are highly uncertain

The ERG's [Abk.: Evidence Review Group] results suggested that overall survival benefit could actually be less than the progression-free survival benefit in the BRCA wildtype-mutation subgroup.

The committee acknowledged the ERG's comments that the overall survival and progression-free survival relationship appears not to be stable between different populations and, in the absence of direct evidence, is highly uncertain."

HAS:

Bei Patientinnen mit Keimbahn-BRCA-Mutation wird LYNPARZA zur Vergütung in vorliegender Indikation empfohlen.

Bei Patientinnen OHNE Keimbahn-BRCA-Mutation wird ZEJULA im Rahmen einer temporären Bewilligung um Einsatz (ATU, Autorisation Temporaire d'Utilisation) auf validierte (durch ein pluridisziplinäres Gremium) Verschreibung vergütet.

Medizinischer Bedarf

Auch mit den gegenwärtigen Behandlungsoptionen können Rückfälle bei platin sensitivem Ovarialkarzinom nicht verhindert werden. Bei bekannten platinresistenten Ovarialkarzinomen (für welche PARP-Inhibitoren zur Zeit nicht zum Einsatz kommen) kann AVASTIN in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt werden. Nach wie vor ist der medizinische Bedarf an wirksameren Therapien für diese meist nicht heilbare Erkrankung in vorliegender Indikation hoch.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Platz in der Therapie von ZEJULA ist angesichts von fehlenden direktvergleichenden Studien, ausstehenden Daten zum Gesamtüberleben, fehlenden Daten zur optimaler Therapiedauer und zur Frage, ob ein späterer Einsatz denselben Effekt hätte, unklar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer befristeten Limitierung bis 31.07.2022:
„Nur nach Verordnung durch einen Facharzt der Gynäkologie oder Onkologie und nach Kostengut-
sprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Mo-
notherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie von platin sensitivem, rezidivierendem primären epithe-
lialen serösen high-grade (hochgradig entdifferenzierten) Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom,
unter folgenden Voraussetzungen:
 - Mindestens 2 vorangehende platinbasierte Chemotherapien, wobei für die letzte platinbasierte
Chemotherapie folgendes zutreffen muss:
 - die Patientinnen haben mindestens 4 Zyklen der platinbasierten Therapie erhalten und
vollständig oder partiell angesprochen
 - nach der letzten Behandlung muss die Patientin entweder ein CA-125 im Normbereich
aufgewiesen haben oder es muss eine CA-125-Senkung über 90% während der letz-
ten platinbasierten Therapie erzielt worden sein, welche über mindestens 7 Tage stabil
war (keine Zunahme > 15%)
 - nach der letzten Behandlung sind keine messbaren Läsionen > 2cm vorhanden
 - Keine vorangehende Behandlung/Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren.

Die Behandlung erfolgt bis zur Progression.

Kombinierte oder sequentielle Therapien wie beispielsweise Bevacizumab und Niraparib oder Immu-
nonkologika und Niraparib sowie Retreatments in höheren Behandlungslinien nach einem weiteren
Rückfall sind von einer Vergütung ausgeschlossen.

Die Anfangsdosis von ZEJULA beträgt zwei Kapseln zu 100 mg einmal täglich, entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 200 mg.

Für Patientinnen mit einem Gewicht ≥ 77 kg und einer normalen Thrombozytenzahl ($\geq 150'000/\mu\text{l}$) beträgt die Anfangsdosis drei Kapseln zu 100 mg einmal täglich, entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 300 mg.

In den ersten 24 Monaten erfolgt die Höhe der Vergütung zu den gelisteten SL-Preisen. Die Zulassungsinhaberin vergütet bei einer Therapiedauer darüber hinaus (ab Monat 25) nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede weitere bezogene Packung ZEJULA 50 % des Fabrikabgabepreises zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen.

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann.
 - Zusätzlich sind folgende Inhalte einzureichen
 - Einreichung aktualisierter Gesamtüberlebensdaten (finale Analysen) zur NOVA-Studie (unpublizierte und publizierte Daten).
 - Einreichung Resultate (unpublizierte und publizierte) zur NEWTON Studie (Studie zur Dosierungsstrategie und Frage der Startdosierung).
 - Einreichung weiterer Analysen (inkl. Publikationen) zur NOVA-Studie und Biomarker-Analysen, die die Fragen adressieren können, bei welchen Patientinnen am ehesten ein Langzeitansprechen erwartet werden kann (unpublizierte und publizierte Analysen)
 - Anzahl Patienten, welche eine Behandlung mit Niraparib über 24 Monate hinaus verzeichneten (mit einer Rückvergütung zu 50 % auf den FAP) im Verhältnis zur gesamten Anzahl an Patienten, welche mit Niraparib behandelt wurden.
 - Aktualisierte Angaben (inkl. Publikationen) zu den Longtimerespondern (mit Therapiedauer über 24 Monate hinaus) und deren Therapiedauern (Adressierung der Verteilung der Therapiedauern).
 - 12 Monate nach befristeter Aufnahme von ZEJULA in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von ZEJULA basierend auf dem APV und dem TQV zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 12 Monate nach befristeter Aufnahme von ZEJULA in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Liegt der mittels APV und TQV ermittelte wirtschaftliche Preis zum Zeitpunkt 12 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuellen FAP, so ist der FAP auf den ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken.
- aufgrund des folgenden TQV für ZEJULA 56 Kapseln 100 mg (TQV in Höhe von **Fr. 4293.41** für ZEJULA 56 Kapseln 100 mg):

TQV Berechnung Zejula auf Basis Monatskosten	Dosierung/ Applikation	FAP Preis	Dosis pro Applikation	Preis / Applikation [Fr.]	Preis pro Monat (28 Tage), [Fr.]	TQV pro Monat, 28 Tage [Fr.]	Mittlere Dosierung: 230mg/Tag ► 64.4 Tabl. / Monat (28 Tage), umgerechnet auf die kleinste Packung (56 Kapseln) [Fr.]
Vergleichsarzneimittel							
Avastin	15 mg/kg alle 3 Wochen (65 kg = 675mg)	400mg = CHF 1310.41 100mg = CHF 350.54	975mg = 2 x 400mg + 1.75 x 100mg	3234.265	4312.353333		
Lynparza	800mg/Tag	50mg, 448 Kaps.= CHF 5562.48	16 Kaps./Tag	198.66/Tag	5562.48		
TQV Zejula						4937.416667	4293.405797

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 03. Juli 2019 und mit Preisen aus Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Finnland, Frankreich, Österreich. Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:

Fr. 1.13/Euro; Fr. 1.29/GBP; Fr. 0.1521/DKK; Fr. 0.1087/SEK. Daraus resultieren folgende durchschnittliche Preise:

	APV (FAP)
Kapseln, 100 mg, 56 Stück	Fr. 5'884.93
Kapseln, 100 mg, 84 Stück	Fr. 8'835.27

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Packungen: lineare Preisbildung
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Kapseln, 100 mg, 56 Stück	Fr. 5'089.17	Fr. 5'462.40
Kapseln, 100 mg, 84 Stück	Fr. 7'633.76	Fr. 8'070.60

- Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2022.