



## (20775) ZEJULA, GlaxoSmithKline AG

### Befristete Erweiterung der Limitierung von ZEJULA per 1. Oktober 2021

#### 1 Zulassung Swissmedic

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

*„ZEJULA ist indiziert für die Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit einem Platin-sensitiven, rezidivierenden primären epithelialen serösen high-grade (hochgradig entdifferenzierten) Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom. Die Patientin muss vollständig oder teilweise auf eine Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben.*

***ZEJULA ist indiziert als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO Stadium III bis IV) high-grade serösem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom mit hohem Rezidivrisiko (siehe «Klinische Wirksamkeit») und einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission nach Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie (HRD Testung siehe «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»).***

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

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. Niraparib vermindert das Tumorstadium sowohl bei Tumoren mit BRCA1- und BRCA2-Mutation (BRCAmut) sowie bei Tumoren mit BRCA-Wildtyp (BRCAwt) und gleichzeitiger Defizienz von Genen der homologen Rekombination (HRD).

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

Nichtepitheliale Ovarialkarzinome machen etwa 10% aller Ovarialkarzinome aus, epitheliale etwa 90%.

Die epithelialen Neoplasmen werden klassifiziert als

- serös (30-70%)
  - high-grade with higher frequency of copy number of abnormalities, involvement of p53 mutations
  - low-grade mit weniger molekulare Abnormalitäten; KRAS- und BRAF-Mutationen
- endometroid (10-20%)
- mucinös (5-20%)
- klarzellig (3-10%)

- undifferenziert

Beim Ovarialkarziom handelt es sich um die zweithäufigste maligne gynäkologische Erkrankung. 75% der Patientinnen befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenem Stadium (Stadium III oder IV). Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt beim Ovarialkarzinoms rund 46%.

Beim Ovarialkarzinom, insbesondere bei dem am häufigsten auftretenden Subtyp des hochgradig serösen Ovarialkarzinomes (HGSOC), handelt es sich um eine hochgradig mutierte Krebserkrankung. Genomische Veränderungen, die mit dem Ovarialkarzinom assoziiert sind, können *vererbt (Keimbahn)* oder *sporadisch (somatisch)* auftreten. Diese genomischen Veränderungen können weiter unterteilt werden hinsichtlich homologer Rekombinationsprofizient (HRP) oder homologer Rekombinationsdefizienz (HRD).

HRD kann zu nicht-reparierten DNA-Schäden führen, die zu akkumulierten genomischen Veränderungen und einer unregulierten Zellteilung führen. Keimbahn- oder somatische Mutationen in HR-Genen sind bei bis zu einem Drittel des epithelialen Ovarialkarzinoms vorhanden, einschliesslich seröser und nicht-seröser Histologien. Innerhalb des HGSOC sind etwa 50% aller Tumore mit genomischen Veränderungen in HR-Genen assoziiert. *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen in der Keimbahn sind die bekannteste Ätiologien im Zusammenhang mit HRD. Diese Mutationen treten am häufigsten im HGSOC auf, das bei etwa 15%-25 % der Frauen mit einer genetischen Veranlagung assoziiert ist. Aber auch somatische *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen verursachen HRD. Sowohl in der Keimbahn als auch im Körper treten *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen bei 11%-12 % bzw. 9%-11% der Ovarialkarzinome auf. Obwohl *BRCA1/2*-Mutationen die bekannteste Ursache von HRD sind, gibt es andere Mechanismen, darunter Keimbahnmutationen, somatische Mutationen und epigenetische Modifikationen anderer Gene im HR-Vorgang, die zu HRD führen können. *Non-BRCA*-Genomveränderungen in HR-bezogenen Genen können HRD durch Modulation des HR-Wegs verursachen, da die Proteinprodukte dieser Gene mit *BRCA1/2*-Proteinen zur DNA-Reparatur und Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität interagieren. Patientinnen mit genomischen Veränderungen in diesen HR-bezogenen Genen, weisen einen Tumorphänotyp auf, der dem *BRCA*-bezogenen Ovarialkarzinom ähnelt.

Die Standardtherapie im Frontline-Setting ist eine Chemotherapie (Platin- und Taxan-Kombinationen), die vor und/oder nach einer zytoreduktiven Operation erfolgt.

Nach Rezidiv wird die Erkrankung in platin-sensitiv und platin-resistent eingeteilt in Abhängigkeit davon, ob das Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Platinbasierter Chemotherapie aufgetreten ist oder zu einem späteren Zeitpunkt.

Es werden drei Subgruppen von Patienten unterschieden:

- Platinrefraktäre Patienten (Progression unter Platintherapie)
- Platinresistente Patienten (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Platinchemotherapie)
- Platinsensitive Patienten (Rezidiv > 6 Monaten nach Beendigung der Platinchemotherapie, wobei zwischen teilweise platinsensitiv (rückfallfreie Periode von 6-12 Monaten) und platinsensitiv (rückfallfreie Periode > 12 Monate) unterschieden wird.

Eine Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren oder Bevacizumab im Anschluss und nach Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie soll das progressionsfreie Intervall verlängern.

Neben ZEJULA (Niraparib) sind in der Schweiz Lynparza (Olaparib) als Vertreter der Substanzklasse der PARP-Inhibitoren zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms zugelassen. Rubraca (Rucaparib) ist bisher lediglich zur Erhaltungstherapie des rezidierten Ovarialkarzinoms zugelassen.

Lynparza wird wie folgt limitiert vergütet:

*Befristete Limitation bis 31.08.2022*

#### **Ovarialkarzinom nach Erstlinienchemotherapie**

*Nur nach Verordnung durch einen Facharzt der Gynäkologie oder Onkologie und nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit BRCA-mutiertem fortgeschrittenem (FIGO Stadium III und IV) high-grade serösem Ovarialkarzinom im Anschluss an eine (neo)adjuvante platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen (≥30% Reduktion des Tumor-*

volumens oder CA-125 Werte, die nicht bis zum Normalbereich abnehmen) Remission und keiner klinischen Evidenz einer Progression oder steigenden CA-125 Werten nach dem Abschluss der Chemotherapie unter folgenden Voraussetzungen:

- Mindestens 6 Zyklen der platin-basierten Chemotherapie oder bei Abbruch der Chemotherapie aufgrund von Toxizität mindestens 4 Zyklen
- Die Behandlung erfolgt bis zur Progression.
- Für Patientinnen, die sich nach 2 Jahren in kompletter Remission befinden (kein radiologischer Tumornachweis), beträgt die maximal vergütete Therapiedauer 24 Monate.

Die ZulassungsinhaberIn vergütet bei Patientinnen mit messbarem Resttumor bei einer Therapiedauer über 24 Monate (ab Monat 25) nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede weitere bezogene Packung Lynpara 50% des Fabrikabgabepreises zurück. In den ersten 24 Monaten erfolgt die Höhe der Vergütung zu den gelisteten SL-Preisen. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Kombinierte Therapien wie beispielsweise Olaparib und Immunonkologika sowie Retreatments in höheren Behandlungslinien nach einem Rückfall sind von einer Vergütung ausgeschlossen. [...]

Weiter wird Avastin (Bevacizumabum) zur Behandlung des Ovarialkarzinoms limitiert wie folgt vergütet:

#### **Ovarialkarzinom**

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation und Genehmigung des Vertrauensarztes für die Therapie nicht vorbehandelter Patienten mit Ovarialkarzinom (FIGO Stadium III und IV), bei welchen der Tumor nicht vollständig reseziert werden konnte und welche von einer im Anschluss an die Chemotherapie durchzuführenden weiteren Operation (Second look mit interval debulking) nicht potenziell profitieren. Avastin wird nach 6 Zyklen in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel während 15 Monaten oder, falls diese eher eintritt, bis zur Progression der Krankheit vergütet.

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation und Genehmigung des Vertrauensarztes in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem, platinsensitivem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom (mit einem platinfreien Intervall von mindestens 6 Monaten). Nach 6 bis 10 Zyklen in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über eine Dauer von 6-8 Behandlungszyklen wird Avastin bis zur Progression der Krankheit vergütet.

Avastin ist indiziert in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem, platin-resistentem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die mit bis zu zwei vorgängigen Chemotherapieregimen behandelt wurden, und nicht vorbehandelt wurden mit Bevacizumab oder anderen VEGF-Inhibitoren. Nach ca. 6 Zyklen in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin wird Avastin bei entsprechender ärztlicher Verordnung bis zur Progression der Krankheit vergütet.

Rubraca wird wie folgt limitiert vergütet:

*Befristete Limitation bis 30.06.2023*

Nur nach Verordnung durch einen Facharzt der Gynäkologie oder Onkologie und nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Monotherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem, platin-sensitivem, rezidiviertem, high-grade (hochgradig entdifferenziertem) serösem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritoneal-Karzinom, im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie bei Vorliegen einer vollständigen oder partiellen Remission unter folgenden Voraussetzungen:

- $\geq 2$  platinbasierte Chemotherapien, letzte platinhaltige Chemotherapie mit  $\geq 4$  Zyklen.

*o Nach der letzten Behandlung muss die Patientin ein CA-125 < ULN aufgewiesen haben.*

- *Keine vorangehende Behandlung/Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren. Hiervon ausgenommen ist ein verträglichkeitsbedingter Wechsel in derselben Behandlungslinie auf einen anderen PARP-Inhibitor.*

*Die Behandlung erfolgt bis zur Progression.*

*Kombinierte oder sequentielle Therapien wie beispielsweise Bevacizumab und Rucaparib oder Immunonkologika und Rucaparib sowie Retreatments in höheren Behandlungslinien nach einem weiteren Rückfall sind von einer Vergütung ausgeschlossen.*

*In den ersten 24 Monaten erfolgt die Höhe der Vergütung zu den SL-Preisen. Die Zulassungsinhaberin vergütet bei einer Therapiedauer > 24 Monate ab dem Monat 25 nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede weitere bezogene Packung Rubraca 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.*

Talzenna (Talazoparib) ist ein weiterer PARP-Inhibitor, der jedoch bisher nur beim HER2-negativen Mammakarzinom mit BRCA-Mutation eingesetzt und vergütet wird.

**Studie 1 – A. Gonzalez-Marin et al. for the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019 Dec 19;381(25):2391-2402**

Eine randomisierte (Niraparib 2: Placebo 1), doppel-blinde, multizentrische Phase 3-Studie über 36 Monate. Die Stratifizierung der Patientinnen erfolgte nach: Homologous Recombination (HR) - Status (HR-Defizienz bzw. «HRD» oder HR Profizienz bzw. «HRP» oder ungetestet bzw. «not determined»), Vollständiges Ansprechen (CR) oder teilweises Ansprechen (PR) auf eine Platin-basierte Chemotherapie und Neoadjuvante Chemotherapie (ja / nein).

Die Prüfung auf HRD wurde mittels eines HRD-Tests an Tumorgewebe vorgenommen, das bei der Erstdiagnose entnommen wurde. Tumorproben wurden auf den Status eines homologen Rekombinationsmangels getestet; ein Mangel an homologer Rekombination wurde entweder durch das Vorhandensein einer Mutation des BRCA oder durch einen genomischen Instabilitäts-Score (GIS)  $\geq 42$  definiert.

Das mittlere Alter von 62 Jahren ergab sich aus einem Altersspektrum von 32 bis 85 Jahren bei Patientinnen, die auf ZEJULA randomisiert wurden, und einem Altersspektrum von 33 bis 88 Jahren bei Patientinnen, die auf Placebo randomisiert wurden. 89 % aller Patientinnen waren kaukasisch. 69 % der auf ZEJULA randomisierten Patientinnen und 71 % der auf Placebo randomisierten wiesen bei Studienbeginn ein ECOG von 0 auf. In der Gesamtpopulation hatten 65 % der Patientinnen eine Erkrankung im Stadium III und 35 % eine Erkrankung im Stadium IV. 67 % der Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. 69 % der Patientinnen zeigten vollständiges Ansprechen auf die Platin- basierte First-line-Chemotherapie.

Die PRIMA-Studie wurde mit einer Anfangsdosis von 300 mg einmal täglich in durchgehenden 28-Tage-Zyklen begonnen (im Folgenden als feste Anfangsdosis oder FAD bezeichnet). Auf Grundlage der retrospektiven Analysen der NOVA-Studie wurde die Anfangsdosis in der PRIMA-Studie abgeändert. Ab diesem Punkt wurden Patientinnen mit einem Körpergewicht  $\geq 77$  kg und einer Thrombozytenzahl  $\geq 150'000/\mu\text{L}$  bei Studienbeginn ZEJULA 300 mg (3x100 mg-Kapseln) oder Placebo (3 Kapseln) täglich verabreicht. Patientinnen mit einem Körpergewicht  $< 77$  kg oder Thrombozytenzahl  $\leq 150'000/\mu\text{L}$  bei Studienbeginn erhielten ZEJULA 200 mg (2x100 mg-Kapseln) oder Placebo (2 Kapseln) täglich (im Folgenden als individuell angepasste Anfangsdosis oder IAD bezeichnet).

Insgesamt betrug die mittlere Dosisintensität bei Probandinnen, die ZEJULA erhielten, 181,3 mg/Tag; die mittlere relative Dosisintensität betrug bei diesen Probandinnen 63 %. Bei Patientinnen, die die individuell angepasste Anfangsdosis erhielten, lag die mittlere Dosisintensität bei 178,6 mg/Tag und die mittlere relative Dosisintensität bei 66 %. Bei Patientinnen, die die feste Anfangsdosis erhielten, lag die mittlere Dosisintensität bei 181,8 mg/Tag, die mittlere relative Dosisintensität bei 61 %.

Zusammenfassend wurde während der Studie wie folgt therapiert:

Niraparib 1 x 200 mg pro Tag für Patientinnen < 77kg oder Thrombozytenzahl < 150'000  $\mu$ L resp. 1 x 300 mg pro Tag für Patientinnen  $\geq$  77 kg und Thrombozytenzahl  $\geq$  150'000  $\mu$ L  
od.

Placebo 1 x 2-3 Kapseln pro Tag (optisch an Niraparib angepasst)

Die Behandlung erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder über 36 Monate. Studienvisiten fanden in jedem Behandlungszyklus (28 Tage  $\pm$  3 Tage), ausser in Zyklus 1 statt. Die Beurteilung der Erkrankung (gemäss RECIST v1.1) wurde durch bildgebende Verfahren (CT oder MRT) alle 12 Wochen bis zum Abbruch der Behandlung durchgeführt.

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde sowohl von den Prüfarzten des Standortes als auch vom BICR (blinded independent central review) bewertet.

Ausgewählte Einschlusskriterien:

- Weiblich und  $\geq$  18 Jahre alt
- Histologische und Staging-Kriterien:
  - Histologisch bestätigtes, fortgeschrittenes (FIGO Stage III oder IV) hochgradiges überwiegend seröses oder endometrioides Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom nach vollständiger Erstlinienbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant)  
Hinweis: Patientinnen, die neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurden allenfalls in der Studie eingeschlossen, wenn der Tumorgrad nach der Chemotherapie nicht auswertbar war.
- Chirurgische Kriterien:
  - inoperable Erkrankung im Stadium III und IV
  - operierbare Erkrankung Stadium IV
  - Erkrankung im Stadium III oder IV, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden und Intervall-Debulking-Operationen behandelt wurde
  - Erkrankung im Stadium III, die nach primärerer Debulking-Chirurgie eine sichtbare Rest-erkrankung aufwies
- Chemotherapie-Kriterien
  - Patientinnen, die eine intraperitoneale Chemotherapie erhielten
  - Patientinnen, die  $\geq$ 6 und  $\leq$ 9 Zyklen einer platinbasierten Therapie erhalten hatten
  - Patientinnen, die nach einer Intervall-Debulking-Operation  $\geq$ 2 postoperative Zyklen einer platinbasierten Therapie erhalten hatten
  - eine CR oder PR nach  $\geq$ 3 Therapiezyklen
  - Normale CA-125 Level oder >90% Rückgang der CA-125 Ausgangswerte über mindestens 7 Tagen während ihrer Frontline-Therapie

Ausgewählte Ausschlusskriterien:

- Patientinnen, die Bevacizumab als Teil der Erhaltungstherapie erhalten haben
- Patientinnen, die Bevacizumab mit ihrer Erstlinientherapie auf Platinbasis erhalten hatten und aufgrund von UAW oder eines anderen Grundes Bevacizumab nicht als Erhaltungstherapie erhalten haben, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, solange die letzte Verabreichung von Bevacizumab  $\geq$  28 Tage zurück lag
- Patientinnen mit einer vorherigen Therapie mittels PARP Inhibitoren
- Patientinnen im Stadium III mit einer vollständigen Zytoreduktion (kein sichtbarer Resttumor nach primärer zytoreduktiver Operation vorhanden)
- Mehr als 2 vorangehende Debulking-Operationen

Das PFS wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1.) durch verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung (BICR; blinded independent central review) bestimmt.

PFS-Tests fanden in hierarchischer Form statt: zuerst an der HR-defizienten Population und anschliessend an der Gesamtpopulation.

Die PRIMA-Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei auf ZEJLUA randomisierten Patientinnen gegenüber Placebo in der HR-defizienten und der Gesamtpopulation.

Das mediane PFS (mPFS) betrug in der HRD Population 21.9 Monate im Niraparib-Studienarm, im Vergleich zu 10.4 Monaten im Placebo-Studienarm. Unter Niraparib sank damit das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod verglichen mit Placebo um signifikante 57% in der HRD Population. In der Gesamtpopulation (Intention-to-treat / ITT unabhängig von BRCA- und HR-Status) sank das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod verglichen mit Placebo um signifikante 38% (Abbildung 2: HR 0.62, 95% Konfidenzintervall 0.50 – 0.76, p<0.001). Das mediane PFS betrug hier 13.8 Monate im Niraparib-Studienarm, und 8.2 Monaten im Vergleichsarm.

Die Ergebnisse zum PFS werden in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

	HR-defiziente Population		Gesamtpopulation	
	Zeजूla (N=247)	Placebo (N=126)	Zeजूla (N=247)	Placebo (N=126)
Mittleres PFS (95%-KI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hazard Ratio (HR) (95%-KI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-Wert	<0,0001		<0,0001	

Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse ergab die Zwischenanalyse des OS eine Hazard Ratio von 0,70 (95%-KI [0,44; 1,11]) mit einem 2 Jahre nach Randomisierung geschätzten Überleben von 84 % der mit ZEJULA behandelten Patientinnen, verglichen mit 77 % der Patientinnen, die ein Placebo erhielten. Bei der HR-defizienten Population betrug die Hazard Ratio 0,61 (95%-KI [0,265; 1,388]) und 0,51 (95%-KI [0,271; 0,973]) bei der Population ohne HR-Defizienz.

### Sicherheit / Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse der PRIMA Studie (Gonzalez-Martin A, 2019) sind konsistent zu den bereits bekannten Ergebnissen aus früheren Studien mit Niraparib, wie der NOVA-Studie (Mirza, Monk, & Herrstedt, 2016) oder der QUADRA-Studie (Moore KN, 2019).

Das Sicherheitsprofil von ZEJULA ist schwerwiegend. In der Fachinformation werden in der Rubrik Vorsichtsmassnahmen folgende Bereiche angesprochen:

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

In der PRIMA-Studie hatten die für die Therapie mit ZEJULA in Frage kommenden Patientinnen vor der Behandlung die folgenden Ausgangswerte hämatologischer Parameter: absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq$  1'500 Zellen/ $\mu$ l; Thrombozyten  $\geq$  100'000 Zellen/ $\mu$ l und Hämoglobin  $\geq$  10 g/dl. In klinischen Diagnosen und/oder Laborresultaten wurde die Gesamtinzidenz von Thrombozytopenie, Anämie bzw. Neutropenie des Schweregrades  $\geq$ 3 bei 39 %, 31 % bzw. 21 % der mit ZEJULA behandelten Patientinnen dokumentiert. Zum Abbruch der Behandlung aufgrund von Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie kam es bei 4 %, 2 % bzw. 2 % der Patientinnen.

Bei Patientinnen, denen eine ZEJULA-Anfangsdosis aufgrund ihres Gewichts oder ihrer Thrombozytenzahl bei Studienbeginn verabreicht wurde, wurde Thrombozytopenie, Anämie bzw. Neutropenie des Schweregrades  $\geq$ 3 bei 21 %, 23 % und 15 % der mit ZEJULA behandelten Patientinnen dokumentiert. Zum Abbruch der Behandlung aufgrund von Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie kam es bei 3%, 3 % bzw. 2 % der Patientinnen.

Zu Beginn der PRIMA Studie wurden alle Probandinnen mit einer fixen Dosis von 300mg Niraparib pro Tag behandelt. Die Art der Dosierung wurde jedoch im Laufe der Studie durch eine individualisierte Dosierung, basierend auf dem Gewicht und der Thrombozytenzahl (200mg für Probanden mit einem Gewicht unter 77kg und/oder einer Thrombozytenzahl unter 150'000 Zellen/ $\text{mm}^3$ ), ersetzt.

Das individualisierte Dosierungsschema entspricht der zugelassenen Dosierungsempfehlung in der Schweizer Arzneimittelfachinformation. Die Implementierung der individualisierten Dosierung verbesserte die Verträglichkeit von Niraparib und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Durch diese Anpassung wurde eine Dosisreduktion bei 70,9% der Patientinnen im Niraparib-Behandlungsarm erforderlich.

## Medizinische Leitlinien

Die Guidelines der American Society for Clinical Oncology (ASCO): PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline (Tew, Lacchetti, & Ellis, 2020):

[...] Recommendation 2.1. Women with newly diagnosed stage III-IV EOC that is in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy should be offered PARPi maintenance therapy with olaparib (for those with germline or somatic pathogenic or likely pathogenic variants in BRCA1 or BRCA2 genes) or niraparib (all women) in high-grade serous (HGS) or endometrioid ovarian cancer. [...]

[www.onkologie2021.eu](http://www.onkologie2021.eu) Leitlinien Zugriff 01. März 2021 empfehlen folgende Erhaltungstherapien:

### Fortgeschrittene Karzinome (FIGO IIB–IV):

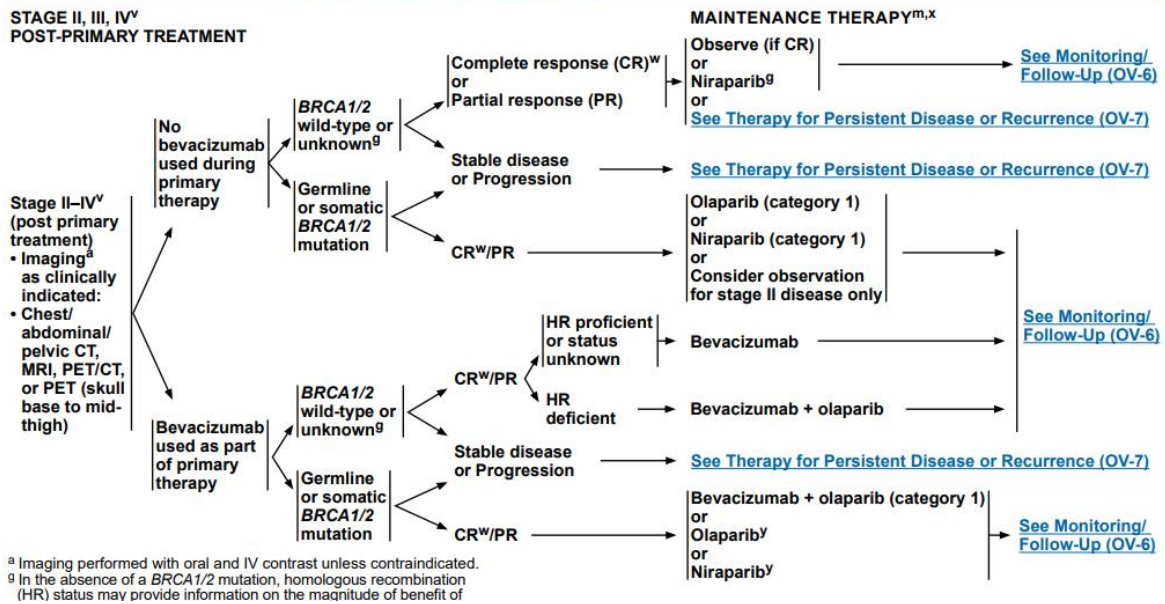
FIGO IIB–III und postop. Resttumor  $\leq 1$  cm: Sinnvoll ist eine aggressive Tx mit kurativem Ansatz. Standard-Tx sind 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel, ab Stadium FIGO IIIB ggf. plus Bevacizumab über insgesamt 15 Monate (☞ Schema 2). Eine intraperitoneale CTx (auch als hypertherme intraperitoneale CTx, HIPEC) ist kontrollierten Studien vorbehalten.

Nach Ende der CTx ist eine Erhaltung-Tx mit einem PARP-Inhibitor über 2 Jahre indiziert (☞ Schema 3/4).

Frühe Stadien, „high-risk“ (FIGO IA G2–3, IB–IIA; klarzelliges Ka.)					
1	Carboplatin	AUC	5–7	i.v.	Tag 1; Wdh. Tag 22

Fortgeschrittene Tumoren					
2	PC-Schema (Standard), Wdh. Tag 22				
	Paclitaxel	175	mg/m <sup>2</sup>	Inf. (3 h)	Tag 1
	Carboplatin	AUC	5	i.v.	Tag 1
	ab Stadium IIIB optional plus Bevacizumab-Erhaltungstx für 15 Monate:				
	Bevacizumab	15	mg/kg	Inf. (90')	Tag 1; Wdh. Tag 22
	<b>PARP-I:</b> Erhaltungstherapie				
3	Olaparib bei BRCA-Mutation	300	mg	p.o.	2 x tgl.
4	Niraparib mono auch bei BRCA wt	300	mg	p.o.	1 x tgl.

Die NCCN Guidelines Version 2.2021 “Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer” führen folgenden Therapiealgorithmus auf:



Für Patientinnen, die kein Bevacizumab als Teil der Initialtherapie erhielten, wird empfohlen:

- Erhaltungstherapie mit Niraparib oder Olaparib für Patientinnen mit BRCA1/2 Mutationen (Kategorie 1)
- Erhaltungstherapie mit Niraparib oder watchfull waiting für Patientinnen mit BRCAwt oder unbekanntem BRCA Status (Kategorie 2A)

Für Patientinnen, die Bevacizumab als Teil der Initialtherapie erhielten, wird empfohlen:

- Erhaltungstherapie mit Bevacizumab oder Bevacizumab in Kombination mit Olaparib für Patientinnen mit BRCAwt oder unbekanntem BRCA Status (Kategorie 2A)
- Erhaltungstherapie mit Bevacizumab in Kombination mit Olaparib (Kategorie 1) oder Olaparib respektive Niraparib für Patientinnen mit BRCA1/2 Mutationen (Kategorie 2A)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version März 2020: Die Daten zu Niraparib Erhaltungstherapie wurden bisher noch nicht in die Leitlinie aufgenommen.

### 8.3. Vorgehen bei BRCA-Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.7.	Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine platinhaltige First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor* erfolgen.	B	1+	Primärstudien: Moore et al. NEJM 2018 [143]  *Daten dazu liegen bisher nur für Olaparib vor

#### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine Head-to-Head Studien mit PARP-Inhibitoren vor und die Studienpopulationen der einzelnen pivotalen Studien sind unterschiedlich, deshalb ist lediglich ein indirekter Vergleich möglich.

Die NCCN Guidelines Version 2.2021 (Daten in Bearbeitung) "Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer" führen Vergleiche der Studienpopulationen, der Sicherheitsprofile und der Studienresultate der PARP-Inhibitoren resp. Bevacizumab in Kombination mit Olaparib zur Erhaltungstherapie auf.



### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Niraparib verlängert das PFS bei Patientinnen mit HRD unabhängig vom BRCA-Status im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Daten zu den sekundären Endpunkten OS, TFST (Time to first subsequent treatment or death) und PFS2 (Zeit zwischen Randomisierung und der zweiten objektiv erfassten Krankheitsprogression) sind noch unreif.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Entsprechend Fachinformation wird ZEJULA wie folgt dosiert:

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

*Für Patientinnen mit einem Gewicht  $\geq 77$  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.*

ZEJULA ist in der Dosisstärke 100mg in Packungen zu 56 und 84 Stk verfügbar. Diese Packungen reichen für eine Therapie von 28 Tagen aus: 56 Stk Packung bei einer Dosierung von 200mg/Tag und die 84 Stk Packung bei einer Dosierung von 300mg/Tag.

#### Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

**EMA Assessment report** 17. September 2020

[...] 2.4.4. *Conclusions on the clinical efficacy*

*In general, the outcomes of the primary analyses in the overall population are encouraging in a patient group, which currently has limited treatment options. However, the documentation for the proposed dosing scheme of 200 mg as a starting dose for nearly all patients (with the exception of those weighing  $\geq 77$ kg and having platelet count  $\geq 150\text{K}/\mu\text{L}$ ) is not sufficiently robust to conclude with certainty on whether the lower dose will reduce efficacy of niraparib compared to 300 mg starting dose. Nevertheless, the potential loss of efficacy appears to be rather modest and the benefit observed remains clinically relevant. The current data seem to indicate that, compared to the 300 mg dose, the 200 mg dose could lead to lower efficacy of niraparib, in the HRDneg patients. As HRDneg patients do not harbour a deficiency in the HR machinery, they are probably not as sensitive to PARP inhibitors as HRDpos patients. Thus, a different dose-response relationship is expected in these patients and, independent of dose, the treatment effect in the HRDneg patients is lower than in HRDpos patients. Information regarding the seeming lower efficacy of the 200 mg for HRDneg patients has been stated in section 5.1 of the SmPC. Overall, the risk of a reduced treatment effect by using a 200 mg starting dose group vs. using a 300 mg starting dose has to be weighed against the benefit of a reduced risk of experiencing severe thrombocytopenia grade 3 or 4 (and thereby avoiding possible hospitalization, transfusions, interventions, and early discontinuation of niraparib) with the 200 mg dose (see discussion on benefit/risk balance). Furthermore, relative to placebo, the totality of evidence based on efficacy data with the modified dosage regimen is considered to support a clinically relevant improvement in outcome. All the secondary endpoints (i.e., OS, TFST, PFS-2 and outcomes for next anticancer therapy) were immature at the data cut-off date. Therefore, the following measure is considered necessary to address issues related to clinical efficacy:*

Description	Due date
<i>Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further investigate the efficacy of niraparib in the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO Stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy, the MAH should submit the final analysis for OS and updated analyses for TFST, PFS-2 and outcomes for next anticancer therapy from study PRIMA.</i>	31 December 2025

[...]

### 2.5.2. Conclusions on clinical safety

Overall, the safety profile of niraparib in the proposed indication is severe and consistent with the known safety profile.

*The submitted data support clinically relevant advantages of the reduced starting dose of 200 mg QD compared to the currently approved starting dose of 300 mg QD in patients weighing less than 77 kg or having platelet counts lower than 150,000/ $\mu$ L. [...]*

Die **FDA** hat keine Beurteilung der neuen Indikation von ZEJULA veröffentlicht.

### Beurteilung ausländischer Institute

NICE 17. Februar 2021

#### 1 Recommendations

*1.1 Niraparib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for maintenance treatment for advanced (FIGO stages 3 and 4) high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy in adults. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for niraparib are followed.*

*1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with niraparib that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.*

#### Why the committee made these recommendations

*There are no maintenance treatments routinely available for advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer that has responded to first-line platinum-based chemotherapy. For some people, maintenance treatment is available through the Cancer Drugs Fund.*

*Clinical evidence comes from PRIMA, an ongoing clinical trial, which shows that niraparib delays disease progression. But it has not shown whether people having niraparib live longer, because they have not been followed up for long enough.*

*Because of the clinical uncertainty, the cost-effectiveness estimates are very uncertain. They may be higher than what NICE normally considers an acceptable use of NHS resources. So, niraparib cannot be recommended for routine use in the NHS.*

*Longer follow-up data from PRIMA could help address the uncertainty about the clinical effectiveness of niraparib in this population. Niraparib has the potential to be a cost-effective use of NHS resources. So, it is recommended for use in the Cancer Drugs Fund while more data from the trial are collected.*

#### Medizinischer Bedarf

Die Standardtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus einer operativen Entfernung des Primärtumors begleitet von einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie, gefolgt von beobachtendem Abwarten. 70% der Patientinnen erleiden innerhalb der ersten 3 Jahre ein Rezidiv. Ab diesem Zeitpunkt wird die Krankheit unheilbar. Die relative 5 Jahres-Überlebensrate ist mit 41 % über alle Stadien und 29% für fortgeschrittene Stadien immer noch sehr niedrig. Es besteht ein medizinischer Bedarf für neue Therapien.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden. Das BAG sieht für diese Patientengruppe einen medizinischen Bedarf. Aufgrund der fehlenden Daten zum OS ist der tatsächliche Nutzen und somit die Einordnung in der Therapielandschaft noch unklar.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation rezidivierenden des Ovarialkarzinom für ZEJULA/56 Kaps/100mg:

TQV Berechnung Zejula auf Basis Monatskosten	Dosierung/ Applikation	FAP Preis	Dosis pro Applikation	Preis / Applikation [Fr.]	Preis pro Monat (28 Tage), [Fr.]	Therapiekosten pro Jahr [Fr.]	TQV pro Jahr [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.]
<i>Vergleichsarzneimittel</i>									
Lynparza	600mg/Tag	150mg, 112 Kaps.= CHF 4989.53	4 Filmtabl./Tag	178.1975/Tag	4989.53	64863.89			
Rubraca	1200mg/Tag	300mg, 60Stk = Fr. 2972.83	4 Filmabl./Tag	99.09/Tag	5549.282667	72140.67467			
<b>TQV-Niveau Zejula</b>							<b>68502.28</b>	<b>5269.406333</b>	<b>4582.092464</b>

- ohne Innovationszuschlag,
- ohne TQV in der Nebenindikation Ovarialkarzinom 1L Erhaltungstherapie,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 9. Juli 2021, Preisen aus allen 8 Referenzländern (A, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK und Fr. 0.1062/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise/resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Kps, 100 mg, 56Stk	Fr. 5086.36
Kps, 100 mg, 84Stk	Fr. 7609.82

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Kps, 100 mg, 56Stk	Fr. 4834.23	Fr. 5201.10
Kps, 100 mg, 84Stk	Fr. 7241.48	Fr. 7668.50

- mit einer Limitierung:

„Nach Verordnung durch einen Facharzt der Gynäkologie oder Onkologie und nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) von einem fortgeschrittenem (FIGO Stadium III und IV) high-grade serösem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und einer BRCA-Mutation oder einer anderen homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) mit genomischer Instabilität unter folgenden Voraussetzungen:

- Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und Intervall-Debulking-Operationen oder Patientinnen im Stadium III mit sichtbarem Resttumor nach einer primären Debulking-Operation oder Patientinnen mit einer inoperablen Erkrankung im Stadium III oder Patientinnen mit einer Erkrankung im Stadium IV
- Patientinnen mit 6 bis maximal 9 Zyklen einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie und mit Vorliegen einer kompletten oder partiellen (≥30% Reduktion des Tumolvolumens oder normale CA-125 Level oder >90% Rückgang der CA-125 Ausgangswerte über mindestens 7 Tagen während der Frontline-Therapie) Remission nach ≥ 3 Therapiezyklen
- Patientinnen mit keiner klinischen Evidenz einer Progression oder keinen steigenden CA-125 Werten nach dem Abschluss der Chemotherapie
- Die Behandlung erfolgt bis zur Progression

Kombinierte oder sequentielle Therapien wie beispielsweise Bevacizumab und Niraparib oder Immunonkologika und Niraparib sowie Retirements 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 (>= 150'000/µl) 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 Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.”*

Die Limitierung der weiteren Indikation bleibt unverändert gemäss der Verfügung vom 12. Juli 2019 bis zum 31. Juli 2022 bestehen.,

- mit folgender Auflage:

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. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird die neue Indikation nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes einzureichen:

- Neue Publikationen der noch laufenden Studien in der zugelassenen Indikation (u.a. finale OS-Analyse), sowie Publikationen zu therapierelevanten Guidelines.
- Aktuelle Bewertungen ausländischer Institutionen (NICE, IQWiG, etc.).
- Anzahl Patienten, welche in der Indikation Ovarialkarzinom (Erstlinien-Erhaltungstherapie) eine Behandlung mit Niraparib über 24 Monate hinaus verzeichneten (mit einer Rückvergütung zu 50% auf den FAP) und deren Therapiedauer (Adressierung der Verteilung der Therapiedauer),

## **5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. September 2024.**