



## (21597) ZEJULA, GlaxoSmithKline AG

### Änderung der Limitierung von ZEJULA per 1. November 2024

#### 1 Zulassung Swissmedic

ZEJULA wurde von Swissmedic per 20. Januar 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„ZEJULA ist indiziert

- als Monotherapie zur Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO Stadium III bis IV) high-grade serösem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom mit hohem Rezidivrisiko (siehe «Klinische Wirksamkeit») und einer BRCA-Mutation oder einer anderen homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) mit genomischer Instabilität bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission nach Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie (HRD Testung siehe «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»).
- als Monotherapie zur Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit einer pathogenen oder vermutlich pathogenen Keimbahn-BRCA-Mutation und 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.“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus

Niraparib ist ein Inhibitor der Enzyme poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP), PARP-1 und PARP-2, die bei der DNA-Reparatur eine Rolle spielen. *In-vitro*-Studien zeigten, dass die von Niraparib induzierte Zytotoxizität eine Hemmung der enzymatischen Aktivität von PARP und vermehrte Bildung von DNA-PARP-Komplexen verursachen kann, was zu DNA-Schäden, Apoptose und Zelltod führt.

##### Krankheitsbild

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

Die epithelialen Neoplasien werden klassifiziert als

- serös (30-70%)
  - high-grade mit höherer Häufigkeit von Kopienzahlanomalien, Beteiligung von p53-Mutationen
  - low-grade mit weniger molekulare Abnormalitäten; KRAS- und BRAF-Mutationen
- endometrioid (10-20%)
- muzinös (5-20%)
- klarzellig (3-10%)
- nicht klassifizierbar

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%.

Das Ovarialkarzinom, insbesondere der am häufigsten auftretende Subtyp des hochgradig serösen Ovarialkarzinoms (HGSOC), ist eine hochgradig mutierte Krebserkrankung. Genomische Veränderungen, die mit dem Ovarialkarzinom assoziiert sind, können sowohl vererbt (Keimbahn) als auch sporadisch (somatisch) auftreten. Die genomischen Veränderungen lassen sich weiter unterteilen in solche, die eine homologe Rekombinationsfähigkeit (HRP) aufweisen, und solche, die auf homologe Rekombinationsmängel (HRD) zurückzuführen sind.

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 der epithelialen Ovarialkarzinome vorhanden, einschliesslich seröser und nicht-seröser Histologie. Bei etwa der Hälfte aller HGSOC-Tumoren sind genomische Veränderungen in HR-Genen nachweisbar. *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen in der Keimbahn stellen die bekannteste Ätiologie im Zusammenhang mit HRD dar. Diese Mutationen treten am häufigsten im HGSOC auf, das bei etwa 15% bis 25% der Frauen mit einer genetischen Veranlagung assoziiert ist. Aber auch somatische *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen können HRD verursachen. Sowohl in der Keimbahn als auch im Körper treten *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen bei 11% bis 12% bzw. 9% bis 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-Signalweg, 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, zeigen einen Tumorphänotyp, der dem *BRCA*-bezogenen Ovarialkarzinom ähnelt.

### **Standard of Care**

Im Rahmen der Standardtherapie im Frontline-Setting erfolgt zunächst die Behandlung mit Platin- und Taxan-Kombinationen, gefolgt von einer zytoreduktiven Chirurgie.

Nach Rezidiv wird die Erkrankung in platin sensitiv und platinresistent eingeteilt, wobei sich die Einteilung nach dem Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs innerhalb von 6 Monaten nach Platin-basierter Chemotherapie richtet.

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 platin sensitiv (rückfallfreie Periode von 6 bis 12 Monaten) und platin sensitiv (rückfallfreie Periode > 12 Monate) unterschieden wird.

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

Neben ZEJULA ist in der Schweiz LYNPARZA als Vertreter der Substanzklasse der PARP-Inhibitoren zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms zugelassen.

### **Studienlage**

Eingereicht wurden die Daten der PRIMA-Studie, welche bereits bei der letzten Limitierungsänderung vorlagen. Da es bisher zu keiner ausreichenden Anzahl von PFS-Events kam und auch die Daten hinsichtlich des OS weiterhin keine akzeptable Datenreife erreicht haben, wurde gemäss Studienprotokoll

der PRIMA-Studie bisher kein neuer Datenschnitt erfasst. Folglich wurde der bisherige Clinical Study Report (CSR) letztmals im Jahr 2019 aktualisiert. PFS-Langzeitdaten aus einer Ad-hoc-Analyse wurden vorgelegt.

### Studie 1

**González-Martín A et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 381.25 (2019): 2391-2402.**

**González-Martín A et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *European Journal of Cancer* 189 (2023): 112908.**

In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Erstlinien-Chemotherapie evaluiert.

Ausgewählte Einschlusskriterien:

- Weiblich und  $\geq 18$  Jahre alt
- Histologische und Staging-Kriterien:
  - Die Patientinnen müssen einen histologisch diagnostiziertes hochgradig seröses oder endometrioides oder hochgradig überwiegend seröses oder endometrioides Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom im Stadium III oder IV gemäss den Kriterien der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) haben.
- Chirurgische Kriterien:
  - Patientinnen mit inoperabler Erkrankung im Stadium III und IV.
  - Patientinnen mit operabler Erkrankung im Stadium IV.
  - Patientinnen mit Erkrankung im Stadium III oder IV, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer Intervall-Debulking-Operationen behandelt wurden.
  - Patientinnen mit Erkrankung im Stadium III, die nach einer primären Debulking-Operation eine sichtbare Resterkrankung aufweisen.
- Chemotherapie-Kriterien:
  - Patientinnen, die eine intraperitoneale Chemotherapie erhalten haben.
  - Patientinnen, die  $\geq 6$  und  $\leq 9$  Zyklen einer platinbasierten Therapie erhalten haben.
  - Patientinnen, müssen  $\geq 2$  postoperative Zyklen einer platinbasierten Therapie nach einer Intervall-Debulking-Operation erhalten haben.
  - Patientinnen müssen ein ärztlich bewertetes vollständiges Ansprechen (CR) oder teilweises Ansprechen (PR) nach  $\geq 3$  Therapiezyklen aufweisen.
  - Krebsantigen 125 (CA-125) im Normalbereich mehr als 90% Rückgang der CA-125-Ausgangswerte über mindestens 7 Tage 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 mit PARP-Inhibitoren.
- Patientinnen im Stadium III, bei denen nach einer primären Debulking-Operation eine vollständige Zytoreduktion (keine sichtbare Resterkrankung) stattgefunden hat.
- Mehr als 2 vorangehende Debulking-Operationen.

Die Patientinnen wurden folgenden Studienarmen zugeteilt:

- Niraparib 200 mg einmal täglich für Patientinnen  $< 77$  kg oder Thrombozytenzahl  $< 150'000/\mu\text{l}$  resp. 300 mg einmal täglich für Patientinnen  $\geq 77$  kg und Thrombozytenzahl  $\geq 150'000/\mu\text{l}$
- Placebo einmal täglich

Die Behandlung erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder über 36 Monate. Studienvisiten fanden in jedem Behandlungszyklus (28 Tage  $\pm$  3 Tage) statt, ausser in Zyklus 1. 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 von BICR (blinded independent central review) bewertet.

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 wurde Patientinnen mit einem Körpergewicht von  $\geq 77$  kg und einer Thrombozytenzahl von  $\geq 150'000/\mu\text{l}$  bei Studienbeginn 300 mg Niraparib oder Placebo einmal täglich verabreicht. Patientinnen mit einem Körpergewicht von  $< 77$  kg oder einer Thrombozytenzahl von  $\leq 150'000/\mu\text{l}$  bei Studienbeginn erhielten 200 mg Niraparib oder Placebo einmal täglich (im Folgenden als individuell angepasste Anfangsdosis oder IAD bezeichnet).

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS wurde anhand der RECIST-Kriterien durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung (BICR) bewertet. Die PFS-Tests wurden in einer hierarchischen Form durchgeführt: Zunächst an der HR-defizienten Population, anschliessend an der Gesamtpopulation.

Die PRIMA-Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei auf Niraparib 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 konnte das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Todes im Vergleich zu Placebo in der HRD-Population um signifikante 57% gesenkt werden.

Bis zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts trat bei 32.8% der Probandinnen unter Niraparib ein Ereignis auf, definiert als Krankheitsprogression oder Tod. Im Vergleich dazu lag die Rate unter Placebo zum gleichen Zeitpunkt bereits bei 57.9%.

In der Gesamtpopulation (Intention-to-Treat (ITT), unabhängig von BRCA- und HR-Status) konnte das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Todes im Vergleich zu Placebo signifikant um 38% gesenkt werden (HR 0.62, 95%-CI: 0.50 – 0.76,  $p < 0.001$ ). Das mediane PFS betrug 13.8 Monate im Niraparib-Studienarm und 8.2 Monate im Vergleichsarm.

#### Ergebnisse zum PFS:

	HR-defiziente Population		Gesamtpopulation	
	Zeजूla (n=247)	Placebo (n=126)	Zeजूla (n=247)	Placebo (n=126)
mPFS (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)
HR (95%-KI)	0.43 (0.31; 0.59)		0.62 (0.50; 0.76)	
p-Wert	<0.0001		<0.0001	

#### PFS-Langzeitdaten:

Im Rahmen einer Ad-hoc-Analyse wurden im November 2021 PFS-Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von nun 3.5 Jahren analysiert. (Mediane Nachbeobachtungszeit: Niraparib = 41.6 Monate; Placebo = 41.9 Monate).

Zu diesem Zeitpunkt lag das mediane PFS bei Patientinnen mit HRD-Status im Niraparib-Arm bei 24.5 Monaten. Patientinnen, die mit Placebo behandelt wurden, erreichten dagegen ein medianes PFS von 11.2 Monaten (HR: 0.52; 95%-CI, 0.40–0.68;  $p < 0.001$ ).

Das mediane PFS betrug bei Patientinnen mit HRD-Status und einer nachgewiesenen BRCA-Mutation 31.5 Monate unter Niraparib und 11.5 Monate unter Placebo (HR: 0.45; 95%-CI, 0.32–0.64).

Bei Patientinnen mit HRD + BRCAwt lag das mediane PFS bei 19.4 Monaten unter Niraparib und bei 10.4 Monaten unter Placebo (HR: 0.66; 95%-CI, 0.44–1.00).

So betrug das mPFS in der Gesamtpopulation 13.8 Monate unter Niraparib und 8.2 Monate unter Placebo (HR: 0.66; 95%-CI, 0.56–0.79;  $p < 0.001$ ).

Im Rahmen der zuletzt erfolgten Ad-hoc-Analyse erhielten insgesamt  $n=103$  (21.3%) aller mit Niraparib behandelten Patientinnen eine Behandlung über mehr als 3 Jahre.

Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zur Folgetherapie oder zum Tod (TFST) und das PFS-2.

Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse ergab die Zwischenanalyse des OS eine Hazard Ratio von 0.70 (95%-CI, 0.44–1.11) mit einem 2 Jahre nach Randomisierung geschätzten Überleben von 84% der mit Niraparib behandelten Patientinnen, verglichen mit 77% der Patientinnen, die ein Placebo erhielten. Bei der HR-defizienten Population betrug die Hazard Ratio 0.61 (95%-CI, 0.265–1.388) und 0.51 (95%-CI, 0.271–0.973) bei der Population ohne HR-Defizienz.

Die Interimsanalyse der TFST zeigt eine Verlängerung des Endpunkts in der HRD-Population und in der Gesamtpopulation (Datenreife von 38% bzw. 47%).

In der HRD-Population wurde die mediane TFST (mTFST) im Niraparib-Arm zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch nicht erreicht. Im Placebo-Arm lag die mTFST bei 13.7 Monaten. Im Vergleich dazu betrug die mTFST in der Gesamtpopulation 18.6 Monate im Niraparib-Arm und 12 Monate im Placebo-Arm.

Im Rahmen der PRIMA-Studie wurde für die TFST eine HR von 0.46 (95%-CI, 0.33–0.64) in der HRD-Population erreicht und erscheint damit insgesamt konsistent zu den zuvor erläuterten PFS-Daten (HR von 0.43 und 95%-CI, 0.31–0.59).

Der Endpunkt PFS-2 ist als die Zeit zwischen Randomisierung und der zweiten objektiv erfassten Krankheitsprogression operationalisiert. PFS-2 zeigte eine HR von 0.84 (95%-CI, 0.49–1.45) in der HRD-Population und von 0.81 in der Gesamtpopulation (95%-CI, 0.58–1.14).

Aufgrund der bisher zu geringen Datenreife für die Endpunkte OS, TFST und PFS-2 ist jedoch eine längere Beobachtungszeit erforderlich, um robuste Ableitungen hieraus treffen zu können.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Bei den unerwünschten Wirkungen aller Schweregrade, die bei  $\geq 10\%$  der 1846 Patientinnen auftraten, die die ZEJULA-Monotherapie in den gepoolten klinischen Studien erhielten, handelte es sich um Übelkeit, Anämie, Müdigkeit, Thrombozytopenie, Obstipation, Erbrechen, Appetitverlust, Kopfschmerzen, verminderte Thrombozytenzahl, Schlaflosigkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Neutropenie, Durchfall, Husten, Hypertonie, Schwindelgefühl, Rückenschmerzen, verminderte Neutrophilenzahl, verminderte Leukozytenzahl, Asthenie, Harnwegsinfektionen, Arthralgie und erhöhtes Serumkreatinin.

Die häufigsten schweren unerwünschten Reaktionen bei  $>1\%$  der Patientinnen (Häufigkeit der Reaktionen während der Behandlung) waren: Thrombozytopenie, Anämie, Dünndarmobstruktion und Obstipation.

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).

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/ $\mu\text{l}$ ; Thrombozyten  $\geq 100'000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  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 wurde allen Probandinnen eine fixe Dosis von 300 mg Niraparib pro Tag verabreicht. Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Art der Dosierung jedoch durch eine individualisierte Dosierung ersetzt, die sich nach dem Gewicht und der Thrombozytenzahl richtet (200 mg für Probanden mit einem Gewicht unter 77 kg und/oder einer Thrombozytenzahl unter 150.000 Zellen/ $\text{mm}^3$ ).

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

### ESGO—ESMO—ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease

**Recommendation 13.6:** *Patients with HGSC/high-grade EC and BRCA-muts or genomic instability score (GIS)-positive (with a validated test) in complete response (CR)/partial response (PR)/no evidence of disease (NED) after platinum-based ChT with or without bevacizumab should receive PARPi with or without bevacizumab [I, A].*

Consensus: 100% (37) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (37 voters)

**Recommendation 13.7:** *Patients with HGSC/high-grade EC without a BRCA-mut and who are GIS-negative (with a validated test) may receive platinum-based ChT in combination with bevacizumab followed by bevacizumab maintenance or platinum-based ChT followed by niraparib or rucaparib if in CR/PR/NED [I, B]. No maintenance treatment might be an option [I, C].*

Consensus: 97% (36) yes, 0% (0) no, 3% (1) abstain (37 voters)

**Recommendation 13.8:** *Patients with HGSC/high-grade EC without a BRCA-mut and GIS unknown could receive platinum-based ChT in combination with bevacizumab followed by bevacizumab maintenance or platinum-based ChT followed by niraparib or rucaparib if in CR/PR/NED [I, B].*

Consensus: 97% (35) yes, 0% (0) no, 3% (1) abstain (36 voters)

**Recommendation 13.9:** *When used as maintenance in patients in CR/PR/NED to platinum-based ChT, olaparib (alone or in combination with bevacizumab) and rucaparib are recommended for 2 years, and niraparib is recommended for 3 years [I, A].*

Consensus: 97% (34) yes, 0% (0) no, 3% (1) abstain (35 voters)

## PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline

### Recommendation 2.1

*Women with newly diagnosed stage III-IV EOC whose disease is in CR/PR 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 and BRCA2 genes) or niraparib (all women) for treatment of high-grade serous or endometrioid ovarian cancer.*

- *PARPi maintenance therapy should consist of olaparib (300 mg orally every 12 hours for 2 years) or niraparib (200–300 mg orally daily for 3 years). Longer duration could be considered in selected individuals.*

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

### **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Ovarian Cancer, Version 2.2020**

*The trials testing PARP inhibitor maintenance therapy after first-line treatment all required patients to have FIGO stage III-IV, and most patients had stage III disease (65%–83%). Cases of stage II disease at initial diagnosis are rare, especially among patients who have undergone complete surgical staging, so there is little data and low probability of future trials that will address the question of whether it is appropriate to use PARP inhibitors as maintenance after completing primary therapy for stage II disease. For this reason, the NCCN Panel decided that the PARP inhibitor maintenance therapy options (olaparib, niraparib, olaparib + bevacizumab) for patients who have completed first-line chemotherapy are recommended for stage III-IV disease, and should also be considered for patients who have stage II disease, noting that supporting data are limited for stage II. These maintenance therapy options are not recommended for patients with stage I disease.*

### **Onkopedia: Ovarialkarzinom (Juli 2023)**

In der Primärtherapie im FIGO Stadium III – IV wird Niraparib nach Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie beim high-grade serösem Subtyp mit Status BRCA+ / HRD +, BRCA- / HRD + oder HRD – empfohlen.

### **S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren Version 5.1 - Mai 2022**

#### **Evidenzbasierte Empfehlung**

Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden:

- Bevacizumab
- PARP-Inhibitor
- PARP-Inhibitor + Bevacizumab\*

#### Primärstudien:

*\*Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluß einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.*

#### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu 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.

#### **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 und PFS2 sind noch unreif.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen**

ZEJULA wird in der Dosisstärke 100 mg in den Packungsgrößen 56 und 84 Filmtabletten angeboten.

Die Anfangsdosis von ZEJULA beträgt zwei Tabletten 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 Tabletten zu 100 mg einmal täglich, entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 300 mg.

## Beurteilung durch Zulassungsbehörden

### EMA (17.09.2023)

*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
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.	31 December 2025

[...]

*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  $150,000/\mu\text{L}$ . In addition, the MAH should discuss possible additional cases of DILI in the next PSURs (routine pharmacovigilance).*



## Beurteilung durch ausländische Institute

### G-BA (20.05.2021)

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primären Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden; Erhaltungs-therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von

- Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel)
- Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### NICE (17.02.2021)

- 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.

### SMC (09.04.2021)

**ADVICE:** following a full submission under the end of life and orphan medicine process **niraparib (Zejula®)** is accepted for use within NHSScotland.

**Indication under review:** as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO Stages III or 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.

In a randomised, double-blind, phase III study, niraparib significantly improved progression-free survival compared with placebo.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS / list price that is equivalent or lower.

### NCPE (26.09.2022)

The National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) has issued a recommendation regarding the cost-effectiveness of niraparib (Zejula®). Following assessment of the Applicant's submission, the

NCPE recommends that niraparib (Zejula®) be considered for reimbursement if cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments\*.

### HAS (03.03.2021)

Intérêt de santé publique Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse au besoin identifié considérant les données disponibles (amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par niraparib par rapport au groupe surveillance seule, absence d'impact sur la survie globale et la qualité de vie ainsi que le profil de tolérance), en conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt supplémentaire de santé publique pour la spécialité ZEJULA (niraparib) dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEJULA (niraparib) est important dans cette nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

➤ Taux de remboursement proposé : 100 %

Prenant en compte :

- la démonstration d'un gain en médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) de +5,6 mois en valeur absolue par rapport au placebo en ITT (13,8 mois dans le groupe niraparib versus 8,2 mois dans le groupe placebo)], dans une étude randomisée en double aveugle,

malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère secondaire non hiérarchisé (médiane de survie globale: 30,3 mois sous niraparib et non atteinte sous placebo),
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,
- le profil de tolérance du niraparib marqué principalement par des événements hématologiques, la Commission considère que ZEJULA (niraparib) apporte comme LYNPARZA (olaparib) une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

### Medizinischer Bedarf

Die Standardtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom umfasst eine operative Entfernung des Primärtumors in Kombination mit einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie. Anschliessend erfolgt eine Beobachtungsphase. 70% der Patientinnen erleiden innerhalb der ersten drei Jahre ein Rezidiv. Ab diesem Zeitpunkt ist die Krankheit unheilbar. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 41% über alle Stadien und 29% für fortgeschrittene Stadien und ist somit weiterhin sehr niedrig. Es besteht ein medizinischer Bedarf für neue Therapien.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

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

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Ovarialkarzinom nach Chemotherapie bei Rezidiv für ZEJULA 56 Filmtabletten, 100 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK
LYNPARZA (Olaparib)	112 Tabletten, 150 mg	Fr. 4'585.23	600 mg/d	Fr. 163.76
RUBRACA (Rucaparib)	60 Tabletten, 300 mg	Fr. 2'735.03	1200 mg/d	Fr. 182.34
			TQV-Niveau	Fr. 173.05
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 4'213.31

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Indikation Ovarialkarzinom nach Erstlinienchemotherapie für ZEJULA 56 Filmtabletten, 100 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK
LYNPARZA (Olaparib)	112 Tabletten, 150 mg	Fr. 4'585.23	600 mg/d	Fr. 163.76
			TQV-Niveau	Fr. 163.76
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 3'987.16

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 10. Juli 2024, Preisen aus allen 9 (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
56 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 3'846.99
84 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 5'812.03

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis von keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- Es wird der FAP der Hauptindikation in der SL als FAP aufgeführt. Der FAP liegt über dem berechneten wirtschaftlichen Preis. Die Differenz zum wirtschaftlichen Preis ist durch eine Rückerstattung an die Krankenversicherer auszugleichen. Sollte sich der FAP von ZEJULA im Rahmen eines anderen Verfahrens ändern, kann sich die Höhe der Rückerstattung (Differenz zum wirtschaftlichen Preis) entsprechend ändern.
- Die Rückerstattung wird basierend auf der Differenz zwischen SL-FAP und dem wirtschaftlichen Preis in der Nebenindikation bestimmt:

Packung	FAP	Wirtschaftlicher Preis	Rückerstattung
56 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 4030.15	Fr. 3917.08	Fr. 113.07 (2.81%)
84 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 6045.23	Fr. 5875.61	Fr. 169.62 (2.81%)

- zu Preisen von:

	FAP	PP
56 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 4030.15	Fr. 4399.45
84 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 6045.23	Fr. 6510.20

- mit einer Limitierung:  
Befristete Limitation bis 31.10.2027

**„Ovarialkarzinom nach Erstlinienchemotherapie**

*Niraparib wird vergütet nach Verordnung durch einen Facharzt der Gynäkologie oder Onkologie und nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes als Monotherapie zur Erhaltungs-therapie 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 ( $\geq 30\%$  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  $\geq 3$  Therapiezyklen*
- *Patientinnen mit keiner klinischen Evidenz einer Progression oder keinen steigenden CA-125-Werten nach dem Abschluss der Chemotherapie*

*Die Vergütung erfolgt maximal bis zur Progression.*

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

*Die Zulassungsinhaberin vergütet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, 2.81% des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung ZEJULA in den ersten 24 Monaten zurück. Die Zulassungsinhaberin vergütet bei einer Therapiedauer darüber hinaus (ab Monat 25) für jede weitere bezogene Packung ZEJULA 52.81% des Fabrikabgabepreises zurück. Unabhängig davon, ob die Therapie mit Kapseln oder Filmtabletten begonnen wurde. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21597.02“,*

- mit folgenden Auflagen:
  - Die Zulassungsinhaberin GlaxoSmithKline AG vergütet auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung ZEJULA die Differenz vom wirtschaftlichen Preis zum aktuellen SL FAP zurück, was aktuell einer Rückerstattung von Fr. 113.07 für jede bezogene Packung 56 Filmtabletten, 100 mg und einer Rückerstattung von Fr. 169.62 für jede bezogene Packung 84 Filmtabletten, 100 mg entspricht.
  - Die Zulassungsinhaberin vergütet bei einer Therapiedauer ab Monat 25 für jede weitere bezogene Packung ZEJULA 51.40% des Fabrikabgabepreises zurück.
  - Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Gesuch um Änderung der Limitierung 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 Änderung der Limitierung wird die neue Indikation nicht mehr vergütet werden.
  - Die GlaxoSmithKline AG ist verpflichtet, dem BAG jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Änderung der Limitierung vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer und Indikation zusammen mit den Umsatzzahlen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden.

## **5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Oktober 2027.**