Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Niraparib

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

A.	Tr	agende Gründe und Beschluss	3
	1.	Rechtsgrundlage	3
	2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
	3.	Bürokratiekostenermittlung	12
	4.	Verfahrensablauf	12
	5.	Beschluss	14
	6.	Anhang	18
	6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
В.	Ве	ewertungsverfahren	21
	1.	Bewertungsgrundlagen	21
	2.	Bewertungsentscheidung	21
C.	Do	okumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.	22
	1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
	2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	28
	3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
	4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	29
	5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	30
	5.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	30
	5.2	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	54
	5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	62
	5.4	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	81
D.	Ar	nlagen	85
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	85

2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie101

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

- 1. zugelassene Anwendungsgebiete,
- 2. medizinischer Nutzen,
- 3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- 4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.
- 5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- 6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Niraparib (Zejula) wurde am 15. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Oktober 2020 hat Niraparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. November 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Niraparib mit dem neuen Anwendungsgebiet (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Neues Anwendungsgebiet von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Zejula) gemäß Fachinformation

Zejula wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Melphalan, Olaparib, Paclitaxel und Treosulfan.
 - Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv und für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Olaparib vom 16.01.2020 vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach liegt insgesamt für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder der primären Peritonealkarzinose nach vorheriger platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie nur eine limitierte Evidenz vor. Aus den vorliegenden Leitlinien kann nicht abgeleitet werden, dass eine Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird. Konkret spricht die nationale S3-Leitlinie zur Primärbehandlung von Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine starke Empfehlung für eine Erstlinienchemotherapie aus. Bezüglich möglicher chemotherapeutischer Erhaltungstherapien führt die Leitlinie aus, dass diese nach Abschluss der Primärtherapie nicht durchgeführt werden sollen. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab in Kombination zur primären Chemotherapie und fortan als Erhaltungstherapie kann gemäß der S3-Leitlinie erwogen werden. Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, kommt nach Zulassungsstatus dann in Betracht, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltete.

Des Weiteren steht der PARP-Inhibitor Olaparib zur Verfügung, der zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen, BRCA1/2-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (mit Ansprechen nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie) zugelassen ist. Mit Beschluss vom 16. Januar 2020 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Der Beschluss wurde bis zum 1. April 2024 befristet. Der therapeutische Stellenwert von Olaparib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Die erst kürzlich zugelassene Kombination von Olaparib mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen highgrade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist, befindet sich derzeit ebenfalls in der Nutzenbewertung.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) und Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet fest.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wie folgt bewertet:

Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Niraparib als Erhaltungstherapie zur Behandlung von Patientinnen mit einem fortgeschrittenem epithelialen (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PRIMA vorgelegt.

PRIMA ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der Niraparib mit Placebo verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im August 2016 startete, wurden erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade serösen oder endometrioiden Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinhaltigen Chemotherapie ein Ansprechen haben, eingeschlossen.

Die 733 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 in den Niraparib-Arm (N=487) und in den Placebo-Arm (N=246) randomisiert. Die Behandlung mit Niraparib erfolgte mit Ausnahme der individuellen Startdosis gemäß Zulassung. Für die Nutzenbewertung wird die Teilpopulation der Patientinnen herangezogen, die das in der Fachinformation empfohlene Dosierungsschema mit einer individuellen Startdosis (ISD) für Niraparib, basierend auf Körpergewicht und Thrombozytenausgangswerten, erhalten haben (ISD-Teilpopulation). Dies ist insbesondere durch das in der ISD-Teilpopulation bessere Nebenwirkungsprofil von Niraparib begründet. Dies führt zu insgesamt 352 Patientinnen der zulassungsgemäß behandelten ISD-Teilpopulation mit 228 Patientinnen im Niraparib-Arm und 124 im Placebo-Arm.

Die PRIMA-Studie wird in 220 Studienzentren in Europa und den USA durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Dossier dar.

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf den folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PRIMA mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-OV28 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und neben Symptomskalen auch weiteren den Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Dossier unterlässt es der pharmazeutische Unternehmer, die Auswertungen zu dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 vollständig darzulegen und legt ausschließlich Ergebnisse zur Skala "globaler Gesundheitsstatus" vor. Eine Begründung für diese selektive Berichterstattung findet sich im Dossier nicht. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung des Kernmoduls EORTC QLQ-C30 können auch die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OV28 nicht bewertet werden. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Zusatzanalysen (Anhang 4-G des Dossiers) konnten nicht herangezogen werden, um die Ergebnisse zu den fehlenden Skalen zu bewerten, da hierfür notwendige Angaben nicht vorhanden waren. Somit fehlten für die Dossierbewertung umfangreiche Informationen zu patientenberichteten Endpunkten und es lagen damit keinerlei Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, obwohl diese Daten erhoben wurden.

Des Weiteren sind die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu den unerwünschten Ereignissen (UE) nicht vollständig. So werden lediglich ausgewählte unerwünschte Ereignisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Von den häufigen UE werden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich die SOCs und PTs abgebildet, für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (Hazard Ratio oder relatives Risiko). Weiterhin gibt er die UE an, die bei mindestens 10 Patientinnen unter Niraparib, jedoch nicht unter Placebo aufgetreten sind und für die kein HR oder RR berechnet werden konnte. Bezüglich der weiteren gemäß Dossiervorlage geforderten UE verweist der pharmazeutische Unternehmer auf den von ihm erstellten Anhang 4-G, in dem allerdings nur Kaplan-Meier-Kurven ohne Angabe zu absoluten Häufigkeiten oder Behandlungseffekten vorliegen.

Abschließend wird vom IQWiG konstatiert, dass insgesamt aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Niraparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei wird auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Auch wenn der pharmazeutische Unternehmer unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten in Modul 5 widerspricht, hat er

nach 5. Kapitel § 9 Absatz 3 Satz 1 VerfO dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 zur Verfügung gestellt werden.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme umfängliche Auswertungen zu Studienergebnissen nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung erörtert, dass wesentliche inhaltliche Kritikpunkte des IQWiG aus der Dossierbewertung nicht adressiert wurden. Ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerfO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, obliegt es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.

Die erst nachträglich, mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten umfänglichen Auswertungen zu Studienergebnissen in das laufende Verfahren waren jedenfalls unter Beachtung der Darlegungsobliegenheiten des pharmazeutischen Unternehmers im Verfahren nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen. Im Ergebnis ist die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Niraparib.

Niraparib wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) oder Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) vom G-BA bestimmt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie PRIMA vorgelegt, in der Niraparib mit Placebo verglichen wird.

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

Im Dossier sind die Auswertungen zu dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 unvollständig dargestellt. Aufgrund dessen kann auch das krankheitsspezifische Zusatzmodul QLQ-OV28 nicht bewertet werden. Ferner werden lediglich ausgewählte unerwünschte Ereignisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die erst nachträglich, mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten umfänglichen Auswertungen zu Studienergebnissen in das laufende Verfahren waren jedenfalls unter Beachtung der Darlegungsobliegenheiten des pharmazeutischen Unternehmers im Verfahren nicht geeignet, einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Bei der Angabe ist von einer Unterschätzung auszugehen. Das ist auf die nicht angemessene Operationalisierung des Ansprechens nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie über eine Platinsensitivität zurückzuführen. Des Weiteren wurden Patientinnen mit einem Karzinom der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom nicht miteinbezogen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zejula (Wirkstoff: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der "Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr", Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit "Tage" verwendet.

Die Anwendung von Bevacizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet auf maximal 15 Monate begrenzt (inklusive einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab). In 15 Monaten sind insgesamt 21,7 Zyklen alle drei Wochen möglich. Abzüglich der 6 Zyklen, die gemäß Fachinformation von Bevacizumab zusammen mit der Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie erfolgen, verbleiben in der vorliegenden Therapiesituation

noch 15,7 Zyklen Bevacizumab als Erhaltungstherapie. Ausschließlich diese werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr	
Zu bewertendes	Zu bewertendes Arzneimittel				
Niraparib	1 x täglich	365	1	365	
Zweckmäßige Ve	Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine Therapie nach	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Bevacizumab 1 x pro 21-Tage-Zyklus		15,7	1	15,7	

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik "Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung" zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets wird für die Berechnung des Verbrauchs ein durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen herangezogen (68,7 kg).2

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirk- stärke/ Be- handlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnittsver- brauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes A	Zu bewertendes Arzneimittel					
Niraparib 200 mg		200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg	
Zweckmäßige Ve	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine Therapie nach	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar					
Bevacizumab	15 mg/kg = 1.030,5 mg	1.030,5 mg	2 x 400 mg + 3 x 100 mg	15,7	31,4 x 400 mg + 47,1 x 100 mg	

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: http://www.gbe-bund.de/

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs größe	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzr	neimittel				
Niraparib	84 HKP	6.628,48€	1,77€	377,97 €	6.248,74 €
Zweckmäßige Vergle	ichstherapie	Э			
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.553,06 €	1,77 €	85,42 €	1.465,87 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	396,75 €	1,77 €	21,35 €	373,63 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte "Hilfstaxe", wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des

maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. November 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	30. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. April 2021 20. April 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	4. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 03. Juni 2021 (BAnz AT 06.07.2021 B1), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gemäß dem Beschluss vom 2. April 2020 zuletzt geändert am 20. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Beschluss vom: 20. Mai 2021 In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT 19.07.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Oktober 2020):

Zejula wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (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; Erhaltungstherapie

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 Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (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; Erhaltungstherapie

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (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; Erhaltungstherapie

Ca. 2010 - 2810 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zejula (Wirkstoff: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Niraparib	54.304,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar
Bevacizumab	69.042,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	15,7	1.114,70 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

- 6. Anhang
- 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 19. Juli 2021 BAnz AT 19.07.2021 B3 Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Niraparib

(neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Juni 2021 (BAnz AT 06.07.2021 B1) zuletzt geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

Ι.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Niraparib gemäß dem Beschluss vom 2. April 2020, zuletzt geändert am 20. August 2020, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Niraparib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Oktober 2020):

Zejula wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritoneal-karzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (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; Erhaltungstherapie

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: Fin Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 19. Juli 2021 BAnz AT 19.07.2021 B3 Seite 2 von 2

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung			

Erläuterungen:

- 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- \downarrow \downarrow : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- \varnothing : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar
- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Ca. 2 010 bis 2 810 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zejula (Wirkstoff: Niraparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Niraparib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Niraparib	54 304,53 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von		
Beobachtendes Abwarten nicht bezifferbar		
Bevacizumab	69 042,48 €	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	15,7	1 114,70 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

> Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Niraparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)

Steckbrief

- Wirkstoff: NiraparibHandelsname: Zejula
- Therapeutisches Gebiet: Karzinom der Ovarien oder Tuben, Peritonealkarzinose (onkologische Erkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
- Orphan Drug: ja

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.12.2020
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.03.2021
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
- Beschlussfassung: Mitte Mai 2021
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

(!) Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-607)

Modul 1

(PDF 830.72 kB)

Modul 2

(PDF 1.34 MB)

Modul 3

(PDF 700.05 kB)

Modul 4

(PDF 10.97 MB)

Modul 4 - Anhang 4-G

(PDF 51.39 MB)

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/620/

01.03.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom ode Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.20 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Niraparib (Zejula)

Zejula wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (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; Erhaltungstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Niraparib:

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)

Stand der Information: August 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 535.21 kB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom ode

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
- Mündliche Anhörung: 07.04.2021 Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs.

3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.03.2021 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Niraparib - 2020-12-01-D-607). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RISFormat zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.12.2017 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/620/

01.03.2021 - Seite 3 von 4



2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.04.2021 um 11:24 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Niraparib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.03.2021
AstraZeneca GmbH	22.03.2021
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische	
Onkologie (NOGGO)	22.03.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.03.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline	GmbH & Co	. KG				
Konieczny, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wacker, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Welte, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Westermayer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca Gr	nbH					
Mühlenhoff, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Specht, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Lüftner, Fr. Prof. Dr,	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Grabowski, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Niraparib // Zejula
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Zusammenfassung:

Allgemeine Anmerkung

GSK nimmt zur IQWiG-Bewertung zu Niraparib folgendermaßen Stellung:

- Leider wurden im ursprünglich eingereichten Dossier nicht alle Daten am vorgesehenen Platz im Dossier dargestellt und zudem fehlten bei einigen Tabellen zu PRO-Subskalen im Modul 4 (Anhang 4-G) die Überschrift. GSK möchte sich für diese Fehler entschuldigen. Gleichzeitig möchtet GSK darauf hinweisen, dass alle Daten (inklusive der korrekten Überschriften) im Anhang 5 des Dossiers bei der Dossiereinreichung vorhanden waren. Trotzdem hat das IQWiG das vorgelegte Dossier als inhaltlich unvollständig eingestuft und deshalb die dargestellten Daten als nicht verwertbar angesehen.
- GSK korrigiert im Rahmen der Stellungnahme diese Fehler: Die fehlenden Überschriften zu PRO-Subskalen in Anhang 4-G werden eingefügt und Anhang 4-G (wie vom IQWiG gefordert) um nicht signifikante häufige UEs sowie die Subgruppenauswertungen für die keine signifikanten Effektmodifikatoren vorliegen, ergänzt. Somit liegen nun alle geforderten Daten auch korrekt in Modul 4 vor und sind nicht nur in Modul 5 hinterlegt.
- Die gem. IQWiG Methodenpapier 6.0 neu geforderten Responderanalysen für PROs mit einem Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite werden mit dieser Stellungnahme aus Gründen der formalen Vollständigkeit nachgeliefert. Diese zusätzlichen Analysen liefern keine neuen Erkenntnisse.

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

Im Dossier sind die Auswertungen zu dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 unvollständig dargestellt. Aufgrund dessen kann auch das krankheitsspezifische Zusatzmodul QLQ-OV28 nicht bewertet werden. Ferner werden lediglich ausgewählte unerwünschte Ereignisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die erst nachträglich, mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten umfänglichen Auswertungen zu Studienergebnissen in das laufende Verfahren waren jedenfalls unter Beachtung der Darlegungsobliegenheiten des pharmazeutischen Unternehmers im Verfahren nicht geeignet, einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Die im Dossier dargestellten Responderanalysen berücksichtigen den gesamten Beobachtungszeitraum: Dieser umfasst auch die Messwerte, die nach dem Behandlungsende beobachtet wurden. Alle Erhebungen bis Follow-up Woche 24 werden im Dossier dargestellt. 	
- GSK fordert, die gesamten Ergebnisse der Studie PRIMA sowie die darüber hinausführenden Darlegungen im Dossier zur Nutzenbewertung von Niraparib im betrachteten Anwendungsgebiet heranzuziehen.	
Die von GSK vorgelegte Studie PR-30-5017-C (PRIMA) zeigt statistisch signifikante, klinisch- und patientenrelevante Vorteile von Niraparib gegenüber der ZVT "beobachtendes Abwarten". Niraparib stellt eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar. Insbesondere die deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) ist hervorzuheben.	
Die Patientenrelevanz des Endpunkts Progress bzw. progressionsfreies Überleben (PFS) für die Patientinnen der Studie PRIMA zeigt sich eindrücklich in den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Gesundheitszustand vor und nach Progression. Ein besonderes Merkmal des PRIMA Studiendesigns bestand darin, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Zeitraum der Behandlung hinaus in regelmäßigen Abständen weitergeführt wurde. Mithilfe dieser longitudinalen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(gemessen mittels EQ-5D-5L VAS, FOSI, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28) wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Bei allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Populationen zeigt sich das gleiche, deutliche Bild: Die PRO-Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in einer Größenordnung oberhalb der klinischen Relevanzschwelle. Diese Verschlechterungen halten bis zum Ende der dargestellten Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an. Damit wird eindrücklich gezeigt, dass der Progress in dieser Studie patientenrelevant ist. Gleichzeitig können die mit Niraparib behandelten Patientinnen die Zeit bis zum Progress, bzw. PFS, unter Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes erleben, wie die PRO-Daten zur Lebensqualität und Morbidität aufzeigen. In der Konsequenz sollte PFS als patientenrelevant betrachtet werden: Die Patientinnen bleiben unter Niraparib länger in einem guten Gesundheitszustand und erfahren erst später die negativen Konsequenzen des Progresses auf ihre Lebensqualität und Gesundheit.	
Niraparib hat ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil. Insbesondere durch die für die Erstlinientherapie vorgesehene patientenindividuelle Startdosierung konnte die Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen deutlich reduziert werden (¹GSK, 2020;²Berek, et al., 2018). Bei der im Dossier vorgelegten monatsweisen Betrachtung der hämatologischen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, zeigt sich, dass die Inzidenz mit fortschreitender Behandlungsdauer abnimmt. Dies spricht für ein wirksames Therapiemanagement und das Erreichen der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
optimalen Erhaltungsdosis von Niraparib für die Patientinnen nach der initialen Phase. Durch die geringere Inzidenz in den Folgemonaten, ist eine wichtige Voraussetzung für eine langanhaltende Therapie mit Niraparib erfüllt. Die Nebenwirkungsrate lag in der longitudinalen Betrachtung nach der stabilen Therapieeinstellung der Patientinnen annähernd auf Placeboniveau sowohl in der Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen als auch in der Therapieabbruchquote. Die unter der aktiven Erhaltungstherapie mit Niraparib häufiger auftretenden Nebenwirkungen wirken sich nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen aus. Das Therapieziel der Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes wird unter der Therapie mit Niraparib erreicht.	
Gesamtbetrachtung:	
Im Vergleich zur ZVT "beobachtendes Abwarten" (für die Population für die "beobachtendes Abwarten" die ZVT darstellt).	
Die Patientenrelevanz von PFS in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms konnte im Dossier und in der Stellungnahme folgendermaßen abgeleitet werden:	
Anhand von Lebensqualitäts- und Morbiditätsanalysen konnte die Patientenrelevanz des Progresses gezeigt werden.	
 Durch PRO-Daten zur Lebensqualität und Morbidität konnte die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands unter Niraparib (d.h. bis zum Progress) demonstriert werden. 	
Gegenüber beobachtendem Abwarten konnte unter Niraparib eine statistisch signifikante und medizinisch relevante Verlängerung des PFS	

Otellangherimer. Olaxoomitinamic Ombit a co. No	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(HR=0,61) dargelegt werden. Dieses Ergebnis wurde zudem durch die statistisch signifikanten Analysen zum Time to First Subsequent Therapy (TFST, HR=0,67) untermauert. In der Gesamtbetrachtung des Evidenzkörpers der Studie PRIMA ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.	
Im Vergleich zur Population, für die "Bevacizumab" die ZVT darstellt: Gegenüber der ZVT "Bevacizumab" ist der vorhandene Evidenzkörper deutlich geringer: Aufgrund des unterschiedlichen Kontexts der maßgeblichen Studien und der unterschiedlichen Patientenpopulationen kann ein adjustierter indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden. In der deskriptiven Gegenüberstellung von Niraparib und Bevacizumab - unter Berücksichtigung des jeweiligen Kontexts der Studien - zeigt sich, dass keine Therapie der anderen in allen Belangen eindeutig überlegen ist. Somit kann weder ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden von Niraparib gegenüber Bevacizumab abgeleitet werden.	
Hintergrund	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Am 01.03.2021 wurde die IQWiG-Bewertung (IQWiG-Berichte – Nr. 1060) zur Nutzenbewertung gem. §35a SGB V von Niraparib (Handelsname: Zejula) bedingt durch eine Erweiterung des Anwendungsgebietes veröffentlicht (³IQWiG, 2021).	
Niraparib ist bereits seit 16.11.2017 als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, zugelassen.	
Am 27.10.2020 erfolgte die Zulassungserweiterung für Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.	
Ziel der von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) eingereichten Nutzenbewertung ist der Nachweis eines Zusatznutzens von Niraparib im neuen Anwendungsgebiet gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), welche folgendermaßen definiert wurde:	
"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)" (4G-BA, 2020).	
Anders als das IQWiG ist GSK der Auffassung, dass für Niraparib im neuen Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen vorliegt. Das IQWiG nimmt keine inhaltliche Bewertung der vorgelegten Studiendaten vor.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt GSK detailliert zu den vom IQWiG in seiner Bewertung vom 25.02.2021 adressierten Punkten Stellung (IQWiG-Berichte – Nr. 1060, 2021 (³IQWiG, 2021).	
Bewertungspraxis des IQWiG aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie – keine Unvollständigkeit des vorgelegten Dossiers	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Begründet durch die Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die Bewertung des vorliegenden Dossiers durch das IQWiG ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU (³IQWiG, 2021). Da Modul 5 integraler Bestandteil des Dossiers ist, wäre die Beachtung der dort eingereichten Unterlagen auch unter angepassten Arbeitsbedingungen während der Pandemie aus Sicht von GSK wichtig. Die vom IQWiG als fehlend kritisierten Daten wurden der Einreichung nicht vorenthalten, sondern waren bei Dossiereinreichung vollständig im Modul 5 enthalten (siehe unten Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). Das Fehlen dieser Ergebnisse wurden im Rahmen der formalen Vorprüfung durch den G-BA nicht bemängelt.	
Zusätzlich verzichtet das IQWiG seit Mai 2020 in den veröffentlichten Nutzenbewertungen auf den Abschnitt "Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers", welcher üblicherweise alle relevanten Aspekte der Nutzenbewertung beleuchtet. Ein verkürztes Vorgehen der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossierbewertung durch das IQWiG reduziert die Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Bewertung.	
Mit dem Wegfall des Abschnittes und die Nichtberücksichtigung von Modul 5 fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil der Nutzenbewertung per se und deren Nachvollziehbarkeit weg. Die Bewertung der Studienergebnisse von PRIMA sowie eine ausführliche Kommentierung des Dossiers durch das IQWiG sind auch für das Stellungnahmeverfahren von hoher Relevanz, da seitens GSK dort nur angeführte und nachvollziehbare Kritikpunkte entsprechend adressiert werden können.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Otoliding	Stellungherinier. Glaxosinitrikline Giribi i & Co. KG		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
S. 19 IQWiG- Bericht	Behandlungs- und Beobachtungsdauern der für die Nutzenbewertung relevanten ISD-Population IQWiG: "Angaben zur mittleren / medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und zur mittleren / medianen Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte liegen für die relevante ISD-Teilpopulation nicht vor (siehe Tabelle 10)." Die Angaben zur mittleren/medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und zur mittleren/medianen Beobachtungszeit für die SAF-GVD-Population, welche der "ISD Teilpopulation" entspricht, lagen bei Dossiereinreichung im Modul 5 in der Referenz "14GSK, 2020" in Tabelle 3.158 vor und sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:	Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.	

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo (PR-30-5017-C (PRIMA) - SAF-GVD)

PR-30-5017-C (PRIMA) SAF-GVD Studienphase Endpunktkategorie	Niraparib N = 228	Placebo N = 124
Behandlungsdauer [Monate]*		
Mittelwert (SD)	11,7 (7,99)	10,4 (6,66)
Median [Min; Max]	11,0 [0; 33]	8,3 [0; 29]
Beobachtungsdauer [Monate]**		
Mittelwert (SD)	18,7 (5,49)	17,9 (6,09)
Median [Min; Max]	18,9 [1; 37]	18,6 [2; 34]

^{*} Behandlungsdauer [Monate]:

Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) / 30.4375

** Beobachtungsdauer [Monate]

(Datum des letzten Kontakts oder Datum des Todes - Datum der ersten Dosis + 1) / 30.4375.

Max: Maximum; Min: Minimum;

(5GSK, 2020;6GSK, 2020)

Ähnlich wie in der Gesamtpopulation mit 11,1 Monaten bzw. 8,3 Monaten beim frühen Datenschnitt (17.05.2019), sowie bei dem für die Nutzenbewertung relevanten späteren Datenschnitt (17.11.2019) mit 11,3 Monaten bzw. 8,3 Monaten, zeigt sich auch in der Subpopulation SAF-GVD mit 11,0 Monaten bzw. 8,3 Monaten, ein deutlicher Unterschied in der medianen Behandlungsdauer zwischen dem Niraparib- und dem Placeboarm.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20/ 21 IQWiG- Bericht	Daten zu patientenberichteten Endpunkten IQWiG (S. 20): "Im Dossier des pU sind die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (Patient-reported Outcomes [PROs]) unvollständig berichtet. Dies betrifft primär den Fragebogen EORTC QLQ-C30." IQWiG (S. 21 bzgl. EORTC-QLQ-C30): "In Modul 4 A des Dossiers legt der pU jedoch ausschließlich Ergebnisse zur Skala globaler Gesundheitsstatus (vom pU "allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität" benannt) vor. Ergebnisse zu den weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Skalen (5 Funktions- sowie 8 Symptomskalen) fehlen Auch die vom pU vorgelegten Zusatzanalysen (Anhang 4-G des Dossiers) können nicht herangezogen werden, um die Ergebnisse zu den fehlenden Skalen zu bewerten. Dies ist darin begründet, dass in den entsprechenden Kapiteln die Ergebnisse ohne Beschriftungen vorgelegt wurden, sodass sich der jeweiligen Tabelle nicht entnehmen lässt, um welchen Endpunkt es sich jeweils handelt (betrifft die Kapitel 3 bis 9 des Anhangs 4-G [S. 88 bis 1134], siehe exemplarisch Abbildung 1 in Anhang A)." Im Anhang 4-G lag für die Auswertungen zu den einzelnen Funktions- und Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 ein technischer Fehler vor. Diese Tabellen waren jedoch in Modul 4 referenziert ("64GSK, 2020") und lagen im Modul 5 in dem	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PRIMA mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-OV28 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und neben Symptomskalen auch weiteren den Funktions¬skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Dossier unterlässt es der pharmazeutische Unternehmer, die Auswertungen zu dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 vollständig darzulegen und legt ausschließlich Ergebnisse zur Skala "globaler Gesundheits-status" vor. Eine Begründung für diese selektive Berichterstattung findet sich im Dossier nicht. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung des Kernmoduls EORTC QLQ-C30 können auch die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OV28 nicht bewertet werden. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Zusatzanalysen (Anhang 4-G des Dossiers) konnten nicht herangezogen werden, um die Ergebnisse zu den fehlenden Skalen zu bewerten, da hierfür notwendige Angaben nicht vorhanden waren. Somit fehlten für die Dossierbewertung umfangreiche Informationen zu patientenberichteten Endpunkten und es lagen damit keinerlei Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, obwohl diese Daten erhoben wurden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	referenzierten Dokument vollständig vor. Die korrekt bezeichneten Tabellen wurden im Rahmen der Stellungnahme nun auch für Modul 4, Anhang 4-G, eingereicht.	
	Für die einzelnen Funktions- und Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigen sich bei der Auswertung über alle Zeitpunkte (Gesamt) für die ITT-GVD-Population, welche der "ISD Teilpopulation" entspricht, zwischen Niraparib und Placebo keine relevanten Unterschiede gemäß der Irrelevanzschwelle von 0,2 für das Konfidenzintervall des Hedges' g.	
	Für die Symptomskala Verstopfung (Constipation) zeigen sich zu verschiedenen Zeitpunkten signifikante Unterschiede (p<0,05), die lediglich für die ersten Zyklen (Zyklus 3, 5, 7) mittels Hedges' g als relevant bewertet werden können. Bei der Auswertung über alle Zeitpunkte wird die Irrelevanzschwelle jedoch nicht überschritten (p=0,0017, Hedges' g 0,36, 95% KI: (0,14; 0,58).	
	Der bei Dossiereinreichung fehlerhafte Teil des Anhangs 4-G, Kapitel 3 bis 9 des Anhangs 4-G [S. 88 bis 1134], wurde korrigiert erstellt und ist Teil dieser Stellungnahme (siehe Anhang zur Stellungnahme [Dokument 2020-03-22_Modul4A_Niraparib_Anhang4-G Stellungnahme PROs]).	
	Im Modul 4 A des Dossiers wurden primär die Ergebnisse für die Skala "allgemeine Gesundheitsstatus/Lebensqualität" dargestellt, da es sich bei dieser Skala um ein etabliertes Instrument zur	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beschreibung des globalen Gesundheitsstatus handelt. Die Ergebnisse zu allen anderen Funktions- und Symptomskalen wurden ergänzend dargestellt – im nun vorliegenden korrigierten Anhang 4-G.	
S. 22 IQWiG- Bericht	Patientenberichtete Endpunkte: Responsekriterium 15% nach Methodenpapier 6.0 (*IQWiG, 2020) IQWiG-Bericht: "Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18,19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite, zum EORTC siehe auch A20-97 [20])." Die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG mit der Version 6.0 am 05.11.2020 eingeführte Schwelle von 15% als Responsekriterium zur Bewertung von patientenberichteten Endpunkten wird weiterhin kontrovers diskutiert. Aus Sicht von GSK gibt es keine wissenschaftlich valide Rationale für die Wahl dieses Schwellenwertes. Ferner berücksichtigt dieser Schwellenwert nicht spezifische patientenrelevante Aspekte auf Ebene der betrachteten	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PRIMA mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-OV28 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und neben Symptomskalen auch weiteren den Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Dossier unterlässt es der pharmazeutische Unternehmer, die Auswertungen zu dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 vollständig darzulegen und legt ausschließlich Ergebnisse zur Skala "globaler Gesundheitsstatus" vor. Eine Begründung für diese selektive Berichterstattung findet sich im Dossier nicht. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung des Kernmoduls EORTC QLQ-C30 können auch die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OV28 nicht bewertet werden. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Zusatzanalysen (Anhang 4-G des Dossiers) konnten nicht herangezogen werden, um die Ergebnisse zu den fehlenden Skalen zu bewerten, da hierfür notwendige Angaben nicht vorhanden waren. Somit fehlten für die Dossierbewertung umfangreiche Informationen zu patientenberichteten Endpunkten und es lagen damit keinerlei

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG		
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	PROs. Bei den hier betrachteten PROs handelt es sich um den EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28, FOSI und den EQ5D-VAS. GSK hat weitere, ergänzende Analysen unter Anwendung des 15%-Schwellenwertes durchgeführt, um auch dieses neue Kriterium des IQWiGs im Sinne einer formellen Vollständigkeit bezüglich des IQWiG-Methodenpapiers zu adressieren. GSK geht aber weiterhin davon aus, dass die wissenschaftlich validen Schlüsse nur aus den etablierten und im Dossier dargestellten MIDs abgeleitet werden können. Die neuen Analysen sind dieser Stellungnahme als Anlage beigefügt (*GSK, 2021). Bei den beiden EORTC-Instrumenten QLQ-C30 und QLQ-OV28 wurden die zusätzlichen Responderanalysen – analog zur Darstellung im Dossier – für die aus Sicht von GSK relevantesten Skalen "allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität" bzw. "Abdominal/GI" durchgeführt. Für alle anderen Funktions- und Symptomskalen wurden die Veränderungen zu Baseline analysiert. Beim EORTC-QLQ-C30 ergibt sich für die Skala "allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität" keine Änderung bei Anwendung der 15% Schwelle gem. IQWiG, im Vergleich zur etablierten MID von 10, gem. Osoba (*Osoba, et al., 1998; s. dazu auch: *10 IQWiG, 2021). Bei der Responderanalyse mittels HR, die alle Erhebungen	Auswertungen zu Studienergebnissen nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung erörtert, dass wesentliche inhaltliche Kritikpunkte des IQWiG aus der Dossierbewertung nicht adressiert wurden. Ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerfO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, obliegt es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV
	berücksichtigen (s. dazu auch den folgenden Punkt dieser Stellungnahme), zeigt sich weder bei der Zeit bis zur Verbesserung	das laufende Verfahren waren iedenfalls unter Beachtung der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	noch bei der Zeit bis zur Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.	Verfahren nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen. Im Ergebnis ist die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.
	Beim EORTC-QLQ-OV-28 zeigt sich bei der Skala "Abdominal/GI" und der zugehörigen Responderanalyse mittels HR weiterhin kein signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung. Bei der Zeit bis zur Verbesserung zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Niraparib. Insgesamt zeigt sich somit kein einheitliches Bild bezüglich dieses Lebensqualitätsinstruments. Diese Ergebnisse sind auch im Zusammenhang mit den Analysen zu unerwünschten Ereignissen (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) zu betrachten. Dort wurden statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen Niraparib und Placebo zuungunsten von Niraparib beobachtet. Es zeigte sich aber, dass es sich um bekannte, nicht-schwerwiegende, gut behandelbare Nebenwirkungen handelt, die überwiegend vorübergehender Natur waren.	
	Beim FOSI zeigt sich weder bei der Zeit bis zur Verbesserung noch bei der Zeit bis zur Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beim EQ-5D VAS zeigt sich weder bei der Zeit bis zur Verbesserung noch bei der Zeit bis zur Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.	
	Insgesamt liefern die neuen Analysen keine neuen Erkenntnisse. Bei der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist weiterhin zu berücksichtigen, dass es sich bei Niraparib um eine Erhaltungstherapie handelt.	
S. 21 / 22	Adäquate Auswertung der patientenberichteten Endpunkte ist erfolgt	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
IQWiG- Bericht	IQWiG-Bericht "Bei den Auswertungen des pUs im Dossier ergeben sich zusätzlich zur beschriebenen Unvollständigkeit folgende Kritikpunkte: Der pU legt Responderanalysen (mittels HR) lediglich über den Behandlungszeitraum vor. Es ist dabei nicht verständlich, warum vorliegende Erhebungen nach Behandlungsende nicht bei der Auswertung berücksichtigt werden."	
	Dieser Kritikpunkt beruht auf einer Missinterpretation. Bei den Responderanalysen (mittels HR) für PROs, die in der Studie PRIMA mithilfe von (komplexen) Skalen erhoben wurden, sind alle Erhebungen bis Follow-up Woche 24, also auch vorliegende Erhebungen nach Behandlungsende, berücksichtigt. Dies wurde	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	auch in den entsprechenden Operationalisierungen im eingereichten Dossier beschrieben ("Die Auswertung erfolgt auf Grund der Datenlage bis zur Follow-up Woche 24."). Eine Begrenzung der Auswertung auf den Zeitraum bis Follow-up Woche 24 wurde, analog zum Studienbericht, basierend auf der geringen Anzahl an Patienten zu späteren Zeitpunkten für diesen Datenschnitt getroffen.	
	Die Erhebung der PROs wird jedoch, wie in den Operationalisierungen und im Studienbericht beschrieben, nach Behandlungsende zu Woche 4, 8, 12 und dann alle 12 Wochen, weitergeführt.	
S. 22 IQWiG- Bericht	Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen (UE) IQWiG-Bericht: "Auch die Angaben des pU zu den unerwünschten Ereignissen sind nicht vollständig. Gemäß Dossiervorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten". Alle signifikanten häufigen UEs nach SOC und PT sind im Dossier	Des Weiteren sind die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu den unerwünschten Ereignissen (UE) nicht vollständig. So werden lediglich ausgewählte unerwünschte Ereignisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Von den häufigen UE werden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich die SOCs und PTs abgebildet, für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (Hazard Ratio oder relatives Risiko). Weiterhin gibt er die UE an, die bei mindestens 10 Patientinnen unter Niraparib, jedoch nicht unter Placebo aufgetreten sind und für die kein HR oder RR berechnet werden konnte.
	Modul 4 dargestellt, die Auswertungen zu den nicht signifikanten häufigen UEs waren jedoch nicht wie vorgeschrieben im Anhang 4-G, sondern im Modul 5, in dem in Modul 4 referenzierten Dokument	Bezüglich der weiteren gemäß Dossiervorlage geforderten UE verweist der pharmazeutische Unternehmer auf den von ihm erstellten Anhang 4-G, in dem allerdings nur Kaplan-Meier-Kurven

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	"¹⁴GSK, 2020" (⁶GSK, 2020), vollständig enthalten. Gleiches gilt für die Subgruppenauswertungen für die keine signifikanten Effektmodifikationen (p ≥0,05 für den Interaktionsterm) vorliegen. Die in Anhang 4-G nicht enthaltenen Auswertungen wurden in einem Dokument zusammengestellt welches Teil dieser Stellungnahme ist (siehe Anhang zur Stellungnahme [Dokument 2021-03-22_Modul4A_Niraparib_Anhang4-G Stellungnahme]). Somit liegen nun alle geforderten Daten auch korrekt als Anhang 4-G zu Modul 4 vor und sind nicht nur in Modul 5 hinterlegt.	ohne Angabe zu absoluten Häufigkeiten oder Behandlungseffekten vorliegen.
S. 23 IQWiG- Bericht	Folgetherapien IQWiG-Bericht: "Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, fehlen im Dossier des pU auch Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu den in der Studie eingesetzten Folgetherapien.". Die Angaben zu den in der Studie eingesetzten Folgetherapien für die SAF-GVD, welche der "ISD Teilpopulation" entspricht, lagen im Modul 5 in der Referenz "14GSK, 2020" in Tabelle 3.160 (11GSK, 2020) vor und sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst: Tabelle 1: Angaben zu den in der Studie eingesetzten Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Niraparib vs. Placebo (PR-30-5017-C (PRIMA) - SAF-GVD)	Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Auch wenn der pharmazeutische Unternehmer unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten in Modul 5 widerspricht, hat er nach 5. Kapitel § 9 Absatz 3 Satz 1 VerfO

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowi	e vorgeschlage	ene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile (wird vom G-BA ausgefüllt)		(wird vom G-BA ausgefüllt)		
	Falls Literaturstellen zitiert werden, m und im Anhang im Volltext beigefügt		indeutig benannt	
	PR-30-5017-C (PRIMA) SAF-GVD Parameter	Niraparib N = 228	Placebo N = 124	dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 zur Verfügung
	Patientinnen mit Folgetherapie, n (%)	108 (47,4)	72 (58,1)	gestellt werden.
	Anzahl der Folgetherapien, n (%) 1 2 3 4	77 (33,8) 26 (11,4) 4 (1,8) 1 (0,4)	55 (44,4) 11 (8,9) 6 (4,8) 0	Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein
	Art der Folgetherapie*, n (%) Chemotherapie Hormontherapie PARP Andere	107 (46,9) 0 3 (1,3) 35 (15,4)	69 (55,6) 1 (0,8) 8 (6,5) 18 (14,5)	Zusatznutzen nicht belegt ist.
	* Jede Patientin wurde je Art der erhaltenen Folgetherapie einmal gezählt Darüber hinaus sind in Tabelle 3.160 weitere Angaben zur ersten Folgetherapie (zeitlicher Abstand zur Studienbehandlung, Dauer, Progression, Toxizität) sowie zu folgenden Operationen und Bestrahlungen enthalten (11GSK, 2020).		jaben zur ersten andlung, Dauer,	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Grund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von im Median 18,9 bzw. 18,6 Monaten für Niraparib bzw. Placebo (siehe Tabelle 1) wurden zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts erst für ca. 50% der Patientinnen Folgetherapien dokumentiert. Die meisten Patientinnen erhielten eine weitere Chemotherapie, der Anteil der Patienten mit einem PARP in der Folgetherapie lag bei 1,3% bzw. 6,5%.	
S. 30 IQWiG- Bericht	Behandlungsdauer Bevacizumab: Anmerkung: "Der pU legt für Bevacizumab eine Behandlungsdauer mit 21 Zyklen zugrunde (17 Zyklen im 1. Jahr und 4 Zyklen im 2. Jahr). Damit erfasst er den Behandlungszeitraum von Bevacizumab sowohl in einer platinbasierten Kombinationstherapie als auch in der sich anschließenden Monotherapie. Dies entspricht der Therapieabfolge der Zulassungsstudie GOG-0218 von Bevacizumab [33]. Dort wurde dieser Wirkstoff ab dem 2. Zyklus der platinbasierten Kombinationstherapie verabreicht und die Gabe nach insgesamt 22 Zyklen beendet." GSK legt für die Behandlung mit Bevacizumab 21 Behandlungszyklen zugrunde. Diese Zahl ergibt sich folgendermaßen: Erstes Jahr (12 Monate = 52 Wochen)	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Behandlungszyklus: alle 3 Wochen Behandlungen pro Jahr: 52 Wochen / 3 = 17,33 (≙17) Zweites Jahr (3 Monate = 13 Wochen) Behandlungszyklus: alle 3 Wochen Behandlungen pro Jahr: 13 Wochen / 3 = 4,33 (≙ 4) Behandlungen gesamt: 17 + 4 = 21 	
	Vorgeschlagene Änderung: Alternativ kann, wie vom IQWiG vorgeschlagen, die Gesamtanzahl der Behandlungszyklen wie folgt berechnet werden: • Behandlungsdauer gesamt: 15 Monate • Behandlungsdauer in Wochen: (52 *2) / 24 *15 = 65 • Behandlungszyklus: alle 3 Wochen Behandlungen gesamt: 65 / 3 = 21,67 (≙22)	
S. 31 IQWiG- Bericht	Anmerkung: "Für Bevacizumab stellt der pU zusätzlich die Kosten für die Verabreichung der Infusion und für die Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe dar. Diese sind für das 1. Jahr nachvollziehbar und für das 2. Jahr überschätzt, da die Leistungen und die Herstellung zu häufig angesetzt werden."	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung:	
	GSK stimmt dem IQWiG zu und korrigiert bei Bevacizumab die Kosten für die Verabreichung der Infusion und für die Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe für das zweite Jahr wie folgt:	
	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr: 4	
	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
	 Verabreichung der Infusion: 72,52 € Herstellung der parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe: 284,00 € 	
	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr: 15.777,12 €	
	Jahrestherapiekosten pro Patient für das zweite Jahr: 16.133,64 €	

Literaturverzeichnis

- 1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Zejula 100 mg Hartkapseln 2020. 23.10.2020. Available from: https://www.fachinfo.de/suche/fi/021852.
- 2. Berek J; Matulonis U; Peen U; Ghatage P; Mahner S; Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Annals of Oncology. 2018; 29(8): 1784-92.
- 3. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 1060 Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A20-98) 2021. 10.03.2021. Available from: https://www.iqwig.de/projekte/a20-98.html.
- 4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-178. 2020 16.10.2020.
- 5. GSK, GlaxoSmithKline. 3.158 Overall exposure ITT-GVD. 2020. 01.10.2020.
- 6. GSK, GlaxoSmithKline. GVD Auswertungen PR-30-5017-C (Safety). 2020. 27.08.2020.
- 7. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0 2020 05.11.2020. Available from: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
- 8. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol PR-30-5017-C (MCID). 2021. 03.03.2021.
- 9. Osoba D; Rodrigues G; Myles J; Zee B; Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology. 1998; 16(1): 139-44.
- 10. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 1061 Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A20-97) 2021. 11.03.2021. Available from: https://www.iqwig.de/projekte/a20-97.html.
- 11. GSK, GlaxoSmithKline. 3.160 Follow-up therapies ITT-GVD. 2020.

5.2 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. März 2021	
Stellungnahme zu	Niraparib (Zejula®) – Vorgangsnummer 2020-12-01-D-607	
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH	
	Tinsdaler Weg 183	
	22880 Wedel, Deutschland	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellunghenmer. Astrazeneta Gmbri	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.03.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Niraparib (Zejula®) Stellung.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Niraparib wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.	
Zudem erfolgte am 27.10.2020 die Zulassungserweiterung für Niraparib als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.	
AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Olaparib (Lynparza®), welcher ebenfalls für die Behandlung des Ovarialkarzinoms angewendet wird, als Monotherapie für die	
 Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2- mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high- grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	
 Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). 	
Zudem erfolgte am 3.11.2020 die Zulassungserweiterung für Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als	
 Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high- grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität. 	
Aufgrund dieser Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren zu Niraparib betroffen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) für die Nutzenbewertung	
In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Niraparib schließt das IQWiG den Endpunkt PFS in die Bewertung des Zusatznutzens nicht mit ein, da dieser, der Ansicht des Instituts nach, nicht als patientenrelevant einzustufen sei.	
AstraZeneca vertritt die Meinung, dass Krankheitsprogression für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unabhängig vom Ausgang der Primärtherapie ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis darstellt. Somit ist PFS ebenfalls in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
Mit dem Fortschreiten eines Ovarialkarzinoms ist eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen, wie zum Beispiel eine anormale Akkumulation von Flüssigkeit in der Bauchhöhle, Schmerzen und Druckgefühle im Abdominalbereich, Funktionsstörung des Darms, Dyspnoe, Fatigue, Völlegefühl/Übelkeit und Sodbrennen sowie Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust assoziiert [1]. Darüber hinaus ist das Fortschreiten der Erkrankung für die Patientinnen ein einschneidendes Ereignis mit Relevanz für die weitere Lebensgestaltung. Die Patientinnen müssen sich dann wieder mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und der nachfolgenden Therapie (in der Regel einer Chemotherapie) auseinandersetzen, wobei der starke psychische und physische Stress die Patientinnen sehr belastet [2, 3].	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bewertung von PFS als direkt patientenrelevanter Endpunkt entspricht der Einschätzung der EMA [4]. Eine Verbesserung des PFS ist als ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [5]. Dies trifft auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens zu; unter der Voraussetzung, dass keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt. Dies beruht aus Sicht der EMA auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie. Aus Sicht der EMA ist für die individuelle Patientin die Erfassung von Rezidiven vor allem in einer frühen Therapiesituation ebenfalls von Relevanz [4].	
Die internationale Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) erachtet das PFS ebenfalls als einen klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt [6]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt PFS ebenso an, da das Krankheitsfortschreiten mit Konsequenzen auf die Therapieentscheidung einhergeht, die wiederum von unmittelbarer Bedeutung für die Patientinnen sind [7].	
Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier methodisch verständlich und nachvollziehbar die Operationalisierung sowie die Patientenrelevanz von PFS in der vorliegenden Indikation dar. Darüber hinaus legt der pU im Dossier zusätzliche Auswertungen vor, die auf den Einfluss des Progresses auf die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik hindeuten. Anhand von longitudinalen Daten zu patientenberichteten Endpunkten (FOSI, EQ-5D-VAS, sowie ausgewählte Skalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
OV28) analysiert der pU deren Veränderung nach dem Krankheitsprogress.	
Das IQWiG hat die oben beschriebene Analyse des pU nicht kommentiert, da es die Darstellung der Studiendaten im Dossier als unvollständig und im Rahmen der Nutzenbewertung für nicht bewertbar erachtet. Es bleibt somit unklar, ob die Analyse grundsätzlich methodisch geeignet ist, die Patientenrelevanz des Krankheitsprogresses im Rahmen der Nutzenbewertung für die Patientinnen in der PRIMA-Studie zu belegen.	
Nutzenbewertung der Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (time to first subsequent therapy, TFST)	
In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Niraparib zieht das IQWiG den Endpunkt TFST nicht zur Herleitung des Zusatznutzens heran. Der Endpunkt TFST wurde in der PRIMA-Studie als die Zeit zwischen der Randomisierung und der ersten nachfolgenden Antikrebstherapie oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat, operationalisiert.	
AstraZeneca vertritt im Gegensatz zum IQWiG die Ansicht, dass es sich bei dem Endpunkt TFTS insbesondere in der Indikation des primär fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt handelt, der in die Nutzenbewertung einzuschließen ist.	
Bei den Folgetherapien für das rezidivierte Ovarialkarzinom handelt es sich entsprechend der Leitlinienempfehlung um	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zytotoxische, chemotherapeutische Behandlungen. Die zur Behandlung eines rezidivierten Ovarialkarzinoms indizierten Chemotherapien werden intravenös und unter ärztlicher Aufsicht während mehrstündiger Visiten in einer Klinik/Praxis verabreicht und sind häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Die Nebenwirkungen der Chemotherapien umfassen unter anderem schwerste Hämato- und sensorische Neurotoxizitäten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, orale Mukositis, Fatigue und Haarausfall [8]. Diese Aspekte der Folgetherapien erfährt die Patientin direkt und sie sind für die Betroffene von hoher Relevanz, da ihre Lebensqualität z. B. durch die stigmatisierende Entstellung aufgrund des Haarverlusts erheblich gemindert sein kann. Auch die zeitlichen Einschränkungen sowie ggf. Schmerzen durch die intravenöse Behandlung können die Lebensqualität mindern. Die Patientin muss sich außerdem damit auseinandersetzen, dass sich die Therapieoptionen mit jeder erneuten Therapieanwendung reduzieren und ihre Diagnose lebensbedrohlicher wird.	
Fazit	
Der Ansicht von AstraZeneca nach ist das Fortschreiten des Ovarialkarzinoms (dargestellt anhand von PFS) als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Des Weiteren, handelt es sich aus Sicht von AstraZeneca bei TFST ebenfalls um einen patientenrelevanten Endpunkt. Entsprechend ist der Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

- 1. Leitlinienprogramm Onkologie, *Patientenleitlinie Eierstockkrebs Ein Ratgeber für Patientinnen. Stand: April.* 2018.
- 2. Cesario, S.K., et al., *Sword of Damocles cutting through the life stages of women with ovarian cancer.* Oncol Nurs Forum, 2010. **37**(5): p. 609-17.
- 3. Dabisch, I., et al., *Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany.* Health Econ Rev, 2014. **4**(1): p. 2.
- 4. European Medicines Agency Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017.
- 5. European Medicines Agency, Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
- 6. Stuart, G.C., et al., 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(4): p. 750-5.
- 7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2 Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
- 8. Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0 AWMF-Registernummer: 032/0350L. März. 2020.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Datum	22. März 2021
Stellungnahme zu	Niraparib (Zejula®)
Stellungnahme von	DGGG, DGHO, NOGGO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zum Einsatz von Niraparib (Zejula®) beschäftigt sich mit dem Einsatz dieses PARP-Inhibitors in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, und partieller oder kompletter Remission nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-	ВА	Pharmazeutis	scher Unternehmer	IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	
Vortherapie ohne Bevacizumab	beobachtendes Abwarten	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
Vortherapie mit Bevacizumab	Bevacizumab	nicht belegt		nicht belegt	-	

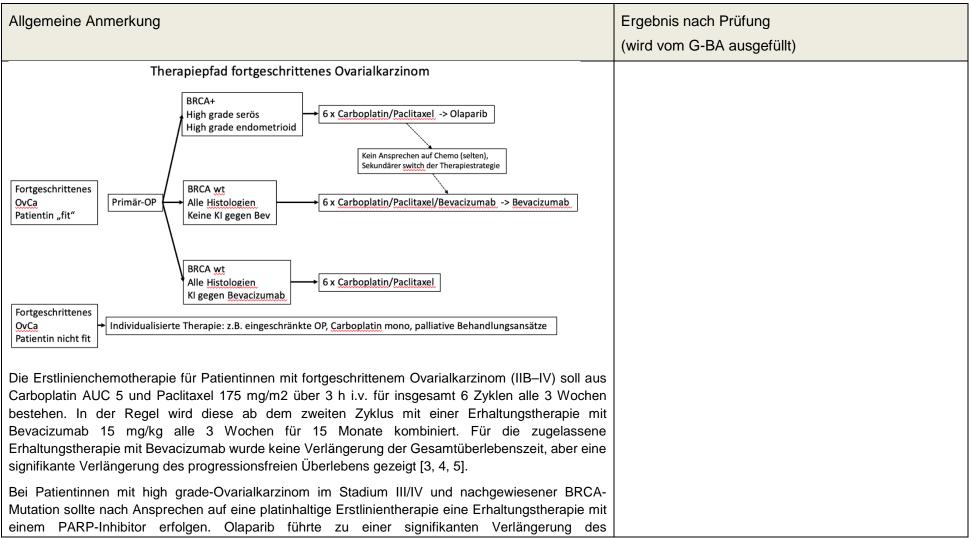
Unsere Anmerkungen sind:

- Der von uns im folgenden verwendete Terminus "Ovarialkarzinom" umfasst die gesamte Indikation "high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom".
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes geeignet, unter Berücksichtigung von:

Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

All	gemeine A	nmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	0	Bevacizumab	nach Vorbehandlung mit Bevacizumab	
	0	Olaparib	bei Nachweis von BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD*	
	0	Olaparib + Bevacizumab bei E	BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD*	
	0	abwartendes Verhalten	alle anderen	
	*HRD – Defekt	der homologen Rekombination; Vorau	ssetzung ist die Untersuchung in einem geeigneten Testverfahren	
•	Placebo-kor	ntrollierte Studie mit einer 2 ssen wurden alle Patientinnen,	RIMA, eine prospektive, internationale, randomisierte, :1 Randomisierung zugunsten des Niraparib-Arms. unabhängig vom Nachweis von BRCA1/2-Mutationen	
•	•		ngerung des progressionsfreien Überlebens mit einem ung der Zeit bis zur nächsten Therapie.	
•	Niraparib f Beobachtun	J ,	g der Gesamtüberlebenszeit, bei allerdings kurzer	
•	Die Rate s Inhibitoren.	schwerer Nebenwirkungen er	tspricht dem Substanzklassenspektrum der PARP-	
•		ertungen zur Lebensqualität n Veränderungen.		
•		ertung des klinischen Nutzens a arib in der Erhaltungstherapie d		
O۱	arialkarzinor	-	tor in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Patientinnen zugelassen ist, unabhängig vom Nachweis	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund 20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus. Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien II und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidivund Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltugstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht. Aufgrund fehlender Vorsorge-, Screening und Früherkennungsmethoden lässt sich die Überlebenszeit der Patientinnen aktuell nur über operative und medikamentöse Therapiekonzepte verbessern.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.	
3. Stand des Wissens Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie, siehe Abbildung 1.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [2]	



Allgemeine Anm	nerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
progressionsfreie Gesamtüberleben			eit bis zur	nächst	ten Therapie	, nicht	der	
eine Platin- und Ta Olaparib randomi Überleben zugun:	rurden von der PA axan-haltige Cher siert wurden. Auc sten von Olaparib Nachweis von BF	motherapie in k ch hier zeigte s o [8], siehe Tat	Combination mit sich ein signifika pelle 2. Der Unt	Bevaciz anter Vo erschied	zumab zwische rteil beim prog d war besonde	en Placebo gressionsfre ers deutlich	und eien bei	
Rucaparib und N	erste zugelasser iraparib zugelass selektiv sowohl	en. Niraparib i	st ein niedermo	olekulare	er PARP-Inhib	itor. Er her	nmt	
	amkeit von Arzr inienchemotherap		_		•	chen auf e	ine	
Tabelle 2: Medik bis undifferenzi Erstlinienchemo Erstautor / Jahr	iertem, serösem	o Ovarialkarzi	inom nach Ai	nsprech	nen auf eine		_	
Ersidulor / Janr	ratientimien	Kontrolle	Neue Therapie	IN	(HR³)	(HR³)		
Burger, 2011 [3]	FIGO III/IV	Placebo	Bevacizumab	1248	10,3 vs 14,1 ⁶ 0,717 ⁷	39,3 8 vs 39 0,92	,7	

p < 0,001

n. s.⁹

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Perren [4], Oza [5]	FIGO III/IV, hohes Progressionsrisi ko	Placebo	Bevacizumab	1528	20,3 vs 21,8 0,81 p = 0,004	44,6 vs 45,5 0,85 n. s.	
Gonzalez-Martin [7]	FIGO III/IV	Placebo	Niraparib	733	8,2 vs 13,8 ⁵ 0,64 ⁶ p < 0,001	n.e. vs n.e. ¹⁰ 0,90 n. s.	
	FIGO III/IV HRD positiv⁵	Placebo	Niraparib	373	10,4 vs 21,9 ⁵ 0,43 ⁶ p < 0,001		
Moore [6]	FIGO III/IV BRCA1/2 mut ⁵	Placebo	Olaparib	391	13,8 vs n.e. 0,30 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ¹¹	
Ray-Coquard [8]	FIGO III/IV	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	733	16,6 vs 22,1 0,59 ⁶ p < 0,0001		
	FIGO III/IV HRD positiv ⁵	Bevacizumab + Placebo	Bevacizumab + Olaparib	387	17,7 vs 37,2 0,33 ⁶ p < 0,0001		

Allgemeine An	merkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Coleman [9]	FIGO III/IV	Placebo	Veliparib	757	17,3 vs 23,5 ⁵		
	alle				0,686		
					p < 0,001		
	FIGO III/IV	Placebo	Veliparib	421	20,5 vs 31,9		
	HRD positiv⁵				0,57		
					p < 0,001		
¹ N - Anzahl Patienten; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ BRCA1/2 mut – BRCA1 oder 2 mutiert (Keimbahn oder somatisch); ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s nicht signifikant; ¹⁰ Überlebensrate nach 24 Monate; ¹¹ n. e. – Median nicht erreicht;							
•	rliegenden Date r die Erhaltungst					n der EMA im	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung s Falls Literaturstellen zitiert werde Volltext beigefügt werden.	sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		en, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 1. Zweckmäßige Verg Der G-BA hat eine Therapie na	leichstherapie (ZVT) ach Maßgabe des behandelnden Arztes geeignet, unter em Verhalten und von Bevacizumab. Dies entspricht nicht en vor: nach Vorbehandlung mit Bevacizumab bei Nachweis von BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD* bei BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD* alle anderen	Demnach liegt insgesamt für die Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen highgrade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder der primären Peritonealkarzinose nach vorheriger platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie nur eine limitierte Evidenz vor. Aus den vorliegenden Leitlinien kann nicht abgeleitet werden, dass eine Erhaltungstherapie regelhaft im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird. Konkret spricht die nationale S3-Leitlinie zur Primärbehandlung von Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine starke Empfehlung für eine Erstlinien-chemotherapie aus. Bezüglich möglicher chemotherapeutischer Erhaltungstherapien führt die Leitlinie aus, dass diese nach Abschluss der Primärtherapie nicht durchgeführt werden sollen. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab in Kombination zur primären Chemotherapie und fortan als Erhaltungstherapie kann gemäß der S3-Leitlinie erwogen werden. Die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, kommt nach Zulassungsstatus dann in Betracht, wenn die Primärtherapie ebenfalls die Anwendung von Bevacizumab beinhaltete.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Des Weiteren steht der PARP-Inhibitor Olaparib zur Verfügung, der zur Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen, BRCA1/2-mutierten high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms (mit Ansprechen nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie) zugelassen ist. Mit Beschluss vom 16. Januar 2020 stellte der G-BA in der Nutzenbewertung zu Olaparib in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Der Beschluss wurde bis zum 1. April 2024 befristet. Der therapeutische Stellenwert von Olaparib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.
		Die erst kürzlich zugelassene Kombination von Olaparib mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist, befindet sich derzeit ebenfalls in der Nutzenbewertung.

3		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtschau legt der G-BA daher eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) und Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet fest.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PRIMA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Niraparib-Arms. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Datenschnitt für das Dossier war der 17. November 2019.	Für den Nachweis des Zusatznutzens von Niraparib als Erhaltungstherapie zur Behandlung von Patientinnen mit einem fortgeschrittenem epithelialen (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder einem primären Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie PRIMA vorgelegt.
		PRIMA ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der Niraparib mit Placebo verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im August 2016 startete, wurden erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade

	neillier. DGGG, DGHO, NOGGO	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		serösen oder endometrioiden Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer platinhaltigen Chemotherapie ein Ansprechen haben, eingeschlossen.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Datenschnitt fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Allerdings lag die Gesamtrate an Todesfällen zum Datenschnitt in den beiden Studienarmen (erfreulicherweise) nur bei 15,3%. Die finale Auswertung der Gesamtüberlebenszeit ist vorgesehen, wenn 60% der Patientinnen verstorben sind.	Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
	 4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Niraparib mit einem Median von 5,6 Monaten und einem Hazard Ratio von 0,64. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Niraparib-Arm nicht erreicht. 	Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) analysiert. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Analysiert wurde auch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Diese wurde unter Niraparib signifikant verlängert (17,1 vs 12,0 Monate; Median 5,1 Monate; HR 0,69; p = 0,0002).	
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EQ-5D VAS und FOSI erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es muss betont werden, dass keiner der zur Verfügung stehenden Fragebögen zur Erfasung der Lebensqualität für Erhaltungstherapien entwickelt und validiert sind.	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PRIMA mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-OV28 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und neben Symptomskalen auch weiteren den Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Dossier unterlässt es der pharmazeutische Unternehmer, die Auswertungen zu dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 vollständig darzulegen und legt ausschließlich Ergebnisse zur Skala "globaler Gesundheitsstatus" vor. Eine Begründung für diese selektive Berichterstattung findet sich im Dossier nicht. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung des Kernmoduls EORTC QLQ-C30 können auch die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-OV28 nicht bewertet werden. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Zusatzanalysen (Anhang 4-G des Dossiers) konnten nicht herangezogen werden, um die Ergebnisse zu den fehlenden Skalen zu bewerten, da hierfür notwendige Angaben nicht vorhanden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Volltext beigefügt werden.	waren. Somit fehlten für die Dossierbewertung umfangreiche Informationen zu patientenberichteten Endpunkten und es lagen damit keinerlei Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, obwohl diese Daten erhoben wurden.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 70,5% im Niraparib-Arm versus 18,9% im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen von Niraparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (31%), Thrombozytopenie (29%), Neutropenie (13%), Fatigue (2%), Übelkeit (1%) und Erbrechen (1%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 12,0% im Niraparib- und bei 2,5% im Placebo-Arm.	Des Weiteren sind die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu den unerwünschten Ereignissen (UE) nicht vollständig. So werden lediglich ausgewählte unerwünschte Ereignisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Von den häufigen UE werden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich die SOCs und PTs abgebildet, für die ein signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (Hazard Ratio oder relatives Risiko). Weiterhin gibt er die UE an, die bei mindestens 10 Patientinnen unter Niraparib, jedoch nicht unter Placebo aufgetreten sind und für die kein
		HR oder RR berechnet werden konnte. Bezüglich der weiteren gemäß Dossiervorlage geforderten UE verweist der pharmazeutische Unternehmer auf den von ihm erstellten Anhang 4-G, in dem allerdings nur Kaplan-Meier-Kurven ohne Angabe zu absoluten Häufigkeiten oder Behandlungseffekten vorliegen.

	T	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Kritischer Punkt im IQWiG- Bericht ist das Fehlen einer angemessenen Methodik, um die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur Einleitung einer weiteren (Chemo-)Therapie als patientenrelevanten Nutzen zu erfassen.	Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie PRIMA insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Niraparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11]. ESMO-MCBS v1.1 Niraparib Erhaltungstherapie:	Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens PARP-Inhibitoren sind fester Bestandteil der Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom. Zugelassen sind (in alphabetischer Reihenfolge): Niraparib, Olaparib und Rucaparib. Auch für Veliparib liegen positive Daten vor.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	In PRIMA führt Niraparib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Relevante Themen im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung sind:	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie	
	Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben im Juni 2020 hierzu Stellung genommen. Die Zusammenfassung war:	
	• Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination Carboplatin / Paclitaxel.	
	 Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die anschließende Erhaltungstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes geeignet, unter Berücksichtigung von: 	
	beobachtendes Abwarten	
	Bevacizumab	
	Olaparib bei BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD	
	 Olaparib + Bevacizumab bei BRCA 1/2 Mutation und/oder HRD 	
	Diese Empfehlung entspricht weitgehend der Stellungnahme der Fachgesellschaften im Rahmen der frühen Einbindung bei der Beratung durch den G-BA, ergänzt durch die Zulassung der Kombination von Olaparib + Bevacizumab.	
	Im Unterschied zu Olaparib ist die Zulassung von Niraparib nicht auf Patientinnen mit einer BRCA1/2 Mutation beschränkt. Das bedeutet potenziell, dass auf eine genetische Testung auf diese Mutationen vor Einsatz von Niraparib verzichtet werden kann. Wir halten diese genetische Testung	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowohl im Hinblick auf die Prognose, die Differenzialtherapie und auch eine möglicherweise	
	vorliegende hereditäre Belastung für unverzichtbar. Entsprechend ist bei diesen Patientinnen Olaparib eine Therapiealternative und Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	
	Selektion der optimalen Patientenpopulation	
	In Fortsetzung der Diskussion aus dem vorgehenden Kapitel (Zweckmäßige Vergleichstherapie) können bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in kompletter oder partieller Remission nach einer platinhaltigen Chemotherapie diese z. T. überlappenden Patientenpopulationen für die medikamentöse Therapie unterschieden werden:	
	- alle	
	Defizienz in der homologen DNS-Reparatur (HRD)	
	■ BRCA1/2 Mutationen	
	PRIMA zeigt, dass alle drei Patientenpopulationen von der Therapie mit Niraparib profitieren, allerdings in unterschiedlichem Maße. Das ist im individuellen Patientengespräch und bei der Abwägung von Nutzen und Schaden zu berücksichtigen. Bisher haben wir keinen Biomarker, der eine definierbare Patienteninnengruppe von der Therapie mit PARP-Inhibitoren ausschließt.	
	Selektion des optimalen Endpunktes	
	Die Studie SOLO2 zum Wert von Olaparib in der Erhaltungstherapie des rezidivierten Ovarialkarzinoms hat deutlich gemacht, dass eine relativ lange Nachbeobachtungszeit zum	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Nachweis eines positiven Einflusses von PARP-Inhibitoren auf die Gesamtüberlebenszeit erforderlich ist. Wir hatten wiederholt darauf hingewiesen, dass Patientinnen auch Endpunkte wie progressionsfreies Überleben sowie Verlängerung der Zeit bis zur nächsten (Chemo-)Therapie als relevant ansehen. Eine Bewertung dieses Endpunktes fehlt im Bericht des IQWiG. Dazu passt, dass keine Patienten in die Abfassung des Berichtes einbezogen wurden.	
	Selektion der besten Erhaltungstherapie	
	Die optimale Erhaltungstherapie ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Bisher stand nur Bevacizumab zur Verfügung, war aber nicht unumstritten. Angesichts der viel deutlicheren Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit durch Niraparib erheben sich diese, bisher noch unbeantworteten Fragen:	
	- Welche Rolle hat die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab?	
	- Ist ein PARP-Inhibitor den anderen PARP-Inhibitoren überlegen?	
	Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Olaparib/Bevacizumab versus Bevacizumab zeigt aktuell die Machbarkeit und Wirksamkeit der Kombination bei BRCA-positiven als auch BRCA-negativem high grade Tumoren [8].	
	Mit Niraparib steht jetzt ein PARP-Inhibitor in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zur Verfügung, der für alle Patientinnen zugelassen ist, unabhängig vom Nachweis von BRCA1/2-Mutationen oder von Defekten der homologen Rekombination.	

Literaturverzeichnis

- 1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
- 2. AWMF S3 Leitline: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
- 3. Burger RA, Breday MF, Bookman MA et al.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 365:2473-2483, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
- 4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al.: A phase 3 Trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 365:2484-2496, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
- Oza AM, Cook AD, Pfisterer J et al.: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 16:928-936, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8
- 6. Moore K, Colombo N, Scambia G et al.: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 379:2495-2505, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
- Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al.: Niraparib in Patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med Sep 28, 2019. DOI: <u>10.1056/NEJMoa1910962</u>
- 8. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S et al.: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med 381:2416-2424, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
- Coleman RL, Fleming GF, Brady MF et al.: Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med 381: 2416-2224, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1909707
- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
- 11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Niraparib (Zejula®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Niraparib (Zejula®) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.	
Niraparib im neuen Anwendungsgebiet wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.	
Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) oder Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) fest.	
Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Ergebnisse der Studie PRIMA werden dabei nicht berücksichtigt.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: "Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören." Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Niraparib (D-607)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 7. April 2021 von 11:24 Uhr bis 12:21 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmer der Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:

Herr Dr. Welte

Herr Dr. Konieczny

Herr Westermayer

Frau Dr. Wacker

Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:

Herr Dr. Mühlenhoff

Frau Specht

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann Frau Prof. Dr. Lüftner

Angemeldeter Teilnehmer der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO):

Herr Dr. Grabowski

Angemeldeter Teilnehmer des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:24 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen an die Neuzugänge im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Niraparib, neues Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar 2021, zu der Stellungnahmen abgegeben worden sind zum einen von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG als pharmazeutischem Unternehmer, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie sowie von AstraZeneca und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Glaxo sind da Herr Dr. Welte, Herr Dr. Konieczny, Herr Westermayer und Frau Dr. Wacker, Herr Professor Wörmann und Frau Professor Lüftner von der DGHO sind auch da und Herr Dr. Grabowski von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft, dann Herr Dr. Mühlenhoff und Frau Specht von AstraZeneca und Herr Rasch vom vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Danach machen wir die Frage-und-Antwort-Runde. Entschuldigung, dass wir etwas verspätet sind. Aber vorher haben wir uns in der Klärung von Detailfragen bei einem vorangegangenen Wirkstoff etwas aufgehalten. – Herr Welte, führen Sie uns ein.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung nehmen zu dürfen. Wäre es möglich, dass sich meine Kollegin und Kollegen kurz selbst vorstellen, damit Sie sich digital ein Bild von ihnen machen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das dürfen sie. Wir machen uns auch gern digital ein Bild. – Bitte.

Frau Dr. Wacker (GlaxoSmithKline): Margarete Wacker ist mein Name. Schönen guten Tag! Ich arbeite bei GSK Deutschland in der Abteilung Market Access und war an der Erstellung des heute besprochenen Dossiers beteiligt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Guten Tag! Mein Name ist Bernd Westermayer, ich bin Biostatistiker bei GSK Deutschland und war ebenso an der Erstellung des Dossiers beteiligt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Guten Tag in die Runde! Andreas Konieczny mein Name. Ich leite den Fachbereich Medizin bei GSK Deutschland für die Onkologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Mein Name ist Robert Welte, GSK. Ich bin verantwortlich für den Bereich Market Access bei GSK Deutschland. – Nun zum Produkt: Niraparib wurde am 16. November 2017 für die Zweitlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms zugelasssen. Am 27. Oktober 2020 wurde das Anwendungsgebiet um die Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms erweitert.

Im Folgenden möchte ich mich auf einige Aspekte des Verfahrens konzentrieren. Zunächst möchten wir uns beim G-BA und beim IQWiG entschuldigen. Alle vom IQWiG zusätzlich geforderten Daten und alle Tabellen mit den korrekten Überschriften sind aufgrund eines technischen Fehlers in Kapitel V des Dossiers aufgeführt. Sie hätten korrekterweise im Anhang von Kapital IV stehen müssen. Wir haben diesen Fehler im schriftlichen Stellungnahmeverfahren korrigiert. Gerne würde ich für Sie nun die Daten unserer pivotalen PRIMA-Studie zusammenfassen.

Erstens hat die Studie auf eindrucksvolle Weise die Wirksamkeit von Niraparib in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms bestätigt. Auf Basis dieser Daten haben sowohl die EMA als auch die FDA Niraparib eine mutationsunabhängige Zulassung erteilt. Diese mutationsunabhängige Zulassung hat Niraparib als einziger PARP-Inhibitor bekommen.

Zweitens konnte das gut vorhersehbare sowie kontrollierbare Sicherheitsprofil bestätigt werden.

Drittens stellen wir einen neuen Ansatz vor, um die Patientenrelevanz von progressionsfreiem Überleben, sprich PFS, in der Erhaltungstherapie im Ovarialkarzinom anhand von Morbiditätsund Lebensqualitätsdaten zu demonstrieren. Der G-BA hat mehrfach gefordert, dass in Studien die Beobachtung dieser wichtigen Daten über das Therapieende hinaus fortgesetzt werden soll. Als Beispiel zitiere ich die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Ribociclib von 2020. "Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich." Auch das IQWiG hat mehrfach dargelegt, dass ein Progress, der allein auf bildgebenden Verfahren beruht, nicht patientenrelevant sei und eine Validierung durch Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten erfordert.

Vor knapp drei Wochen hat Herr Kaiser bei der Veranstaltung "Zehn Jahre lernen und weiterdenken in der frühen Nutzenbewertung" noch einmal die Forderung nach der Erhebung von Endpunkten über das Therapieende hinaus bekräftigt. Genau diese Forderung des G-BA und des IQWiG haben wir in unserer PRIMA-Studie erfüllt. Die patientenrelevanten Daten wurden bis Woche 24 nach Therapieende mit einer exzellenten Rücklaufquote von deutlich über 70 Prozent erhoben. Die lange Beobachtungszeit ermöglicht die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte nach dem Progress. Mit Hilfe dieser Längsschnittdaten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Nach allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Population zeigt sich das gleiche deutliche Bild.

Die patientenrelevanten Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in klinisch relevantem Ausmaß. Diese Verschlechterungen halten bis zum Ende der betrachteten Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an. Somit wurde für dieses Patientenkollektiv der PRIMA-Studie eindeutig gezeigt, dass der Progress patientenrelevant ist. Die Patientin erlebt während der

Erstlinienerhaltungstherapie typischerweise die beste Lebensqualität ihrem in Krankheitsverlauf. Ziel einer Erhaltungstherapie muss es deshalb sein, diese gute Lebensqualität zu erhalten und gleichzeitig den Zeitraum mit guter Lebensqualität zu verlängern. Dass dieser Anspruch dem Patientinnenwunsch entspricht, konnte eindrücklich die NOGGO/ENGOT-ov22 (Expression IV), eine europaweite Befragung 1.954 Ovarialkarzinompatientinnen, zeigen. Die häufigsten Antworten der befragten Frauen nach persönlichen Gründen einer Erhaltungstherapie waren: Wunsch nach einer erhöhten Chance auf Heilung, Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und Verzögerung der Progression.

Den Erhalt der Lebensqualität und die Verzögerung der Progression konnte Niraparib in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms zeigen. Das längere progressionsfreie Überleben ist statistisch signifikant. Je nach genetischer Konstitution gewannen die Patientinnen ein halbes bis ein Jahr mit dieser guten Lebensqualität, und dies ist aus unserer Sicht patientinnenrelevant. Dieses Ergebnis wird zudem durch die statistisch signifikanten Analysen für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie unterstützt. Die folgende Therapie ist fast immer eine sehr belastende Chemotherapie. – Wäre es in Ordnung, wenn Herr Konieczny die medizinischen Sachverhalte weiter beleuchtet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, das soll er tun.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. - Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich Herrn Welte anschließen und zum Punkt Lebensqualität noch etwas Kontext liefern, aber ich sehe und freue mich sehr, dass Frau Krull heute als Patientenvertreterin anwesend ist sowie Vertreter der Fachgesellschaften, die sicherlich später in der Diskussion Wesentliches beitragen können. Grundsätzlich ist es wichtig, den ganzen Therapieablauf im Blick zu haben. Die Behandlung des Ovarialkarzinoms wird sehr stark durch eine möglichst radikale Operation ganz am Anfang der Therapie geprägt. Es ist erwiesen, dass eine möglichst vollständige Tumorentfernung die höchste Chance auf ein Langzeitüberleben und in einigen Fällen auch eine Heilung bietet. Nach der OP schließt sich aber eine platinbasierte Chemotherapie an. Carboplatin und Pacitaxel als Kombination ist sicherlich eine der schwersten Chemotherapien, die wir zur Verfügung haben, mit entsprechenden Nebenwirkungen. Dazu kann Bevacizumab mit verabreicht werden. Dies wird leitliniengerecht in Deutschland auch in der Erstlinientherapie getan. Allerdings: Auch hierbei ist das Nebenwirkungsspektrum nicht ganz unerheblich. Circa 20 Prozent der Patientinnen können die Therapie nicht tolerieren. Das bedeutet, dass in der Regel eine aktive Entscheidung zur Therapie mit Bevacizumab gegeben ist, es allerdings die Verträglichkeit oder auch die Wundheilung der vorangegangenen OP nicht erlaubt.

Nach dieser vorangegangenen Behandlung schließt sich die Erhaltungstherapie an, worüber wir heute sprechen. Die Patientinnen haben zu diesem Zeitpunkt schon eine Menge mitgemacht, aber erholen sich üblicherweise noch sehr gut. Das ist später in den Rezidivsituationen mit weiteren Chemotherapielinien nicht mehr ganz so gegeben. Das heißt aber auch, dass dieser Zeitraum, um den es heute geht, für viele Patientinnen die beste verbleibende Zeit ihres Lebens sein kann, und diesen Zustand gilt es, solange wie möglich aufrechtzuerhalten. Wir haben in der PRIMA-Studie zeigen können, dass wir dies ganz deutlich unterstützen. Aber was beeinflusst die Lebensqualität beim Ovarialkarzinom am stärksten? Hier müssen wir vor allen Dingen belastende Symptome im Unter- und Oberbauch

der Patientinnen durch die Tumorprogression im Vordergrund sehen. Schmerzen, Schwellungen, Verstopfungen durch die teilweise großen Tumormassen sind hier sehr beeinträchtigend. Das ist gerade beim Ovarialkarzinom so ausgeprägt, dass es medizinisch nicht überrascht, dass dies auch in den formalen Fragebögen zur Lebensqualität erfasst und gezeigt werden kann. Das heißt also, der Progress und damit die progressionsfreie Zeit bis zu den einschränkenden Symptomen und der nächsten platinhaltigen Chemotherapie ist in diesem Kontext tatsächlich patientenrelevant.

Welche Therapiemöglichkeiten haben wir zurzeit außerdem? Das Bevacizumab wurde bereits angesprochen, dazu haben wir auch Olaparib als PARP-Inhibitor Monotherapie für die Patientinnen mit BRCA-Mutation zugelassen. Das schließt etwa 25 Prozent der Patientinnen ein. Olaparib kann auch mit Bevacizumab kombiniert werden, ist aber nur für HRD-positive Patientinnen, etwa 50 Prozent der Gesamtpopulation, zugelassen. Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil der Olaparib/Bevacizumab-Kombination ungünstig, sodass es auch hier wieder zahlreiche Patientinnen gibt, die es nicht tolerieren können. Damit würde ohne Niraparib für etwa 50 Prozent aller Patientinnen kein PARP-Inhibitor zur Verfügung stehen. Dazu muss man noch berücksichtigen, dass die HRD-Testung derzeit nicht mit einem einheitlichen Test in der flächendeckenden Versorgung etabliert ist und damit noch nicht in der Routine angekommen ist. Das heißt, diese Lücke von 50 bis 75 Prozent der Patientinnen schließt nun Niraparib mit einer Zulassung, unabhängig vom Biomarkerstatus und auch unabhängig von der Verfügbarkeit einer HRD-Testung.

Als letzten Punkt möchte ich auf die unerwünschten Ereignisse eingehen; denn mit Niraparib sind wir nicht zum ersten Mal hier vorstellig. Wir haben von Ihnen beim letzten Mal Hausaufgaben bekommen: die Startdosis. Wir wurden aufgefordert, prospektiv zu zeigen, dass eine flexible Startdosis von 300 oder 200 mg, je nach Körpergewicht der Patientin, richtig und auch besser ist als eine fixed dose. Dies haben wir nun mit den vorliegenden PRIMA-Studiendaten zeigen können. Ein Teil der Patientinnen wurde flexibel nach Körpergewicht eingestellt und ein anderer Teil fix mit 300 mg gestartet. Wir haben damit eine sehr deutliche Verbesserung der Verträglichkeit erreichen können, und gerade die Rate der unerwünschten Ereignisse – als führendes Ereignis hier die Grad-III-Thrombozytopenie – haben wir bei unbeeinträchtigter Effektivität mehr als halbieren können. Das heißt, diese geringere Startdosis von 200 mg ist für circa 75 Prozent aller Patientinnen empfohlen.

Zusammenfassend stellen sich hier aus unserer Sicht zwei Punkte für einen eindeutigen Zusatznutzen von Niraparib für die Patientinnen dar: das deutlich längere progressionsfreie Überleben bei gutem Gesundheitszustand und die dadurch gewonnene Zeit zur primär sehr belastenden Folgetherapie. Zudem ist Niraparib versorgungsrelevant für einen Großteil der Patientinnen in der Erstlinienerhaltungstherapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Konieczny. – Herr Welte ist fertig, oder wollten Sie noch ausführen? – Okay. Dann herzlichen Dank für diese Einführung. Erste Frage an die Kliniker – Herr Konieczny hat es gerade angesprochen –: Sie weisen in Ihren schriftlichen Stellungnahmen auf den unterschiedlichen Nutzen von Niraparib bei verschiedenen Patientenpopulationen hin, zum einen bezogen auf alle Patientinnen, dann die HRD-positiven oder die BRCA-1/2-mutierten Patientinnen. Wie sieht diesbezüglich aus Ihrer Sicht die aktuelle klinische Praxis aus, und welche Unterschiede ergeben sich gegebenenfalls im Vergleich zu den Behandlungsoptionen mit Olaparib oder Bevacizumab? Herr Konieczny

hat eben auf die unterschiedlichen Zulassungen und auf die Lücke hingewiesen, die da möglicherweise bestehen kann. Was ist aus Ihrer Sicht der Standard, der sich im Augenblick in der klinischen Praxis abzeichnet? Wer kann dazu etwas sagen? Frau Lüftner, Herr Wörmann oder Herr Grabowski.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ladys first.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, Sie sind gewählt.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich bin zum einen ein sehr pragmatischer Mensch, zum Zweiten darf ich Ihnen sagen, dass ich einen conflict of interest habe, da ich Mutter einer Tochter bin, die an einem Ovarialkarzinom gestorben ist; deshalb dieses Vollbild der Erkrankung wirklich auch lebendig als Studentin miterlebt habe. Ich sehe es sehr pragmatisch. Die Indikationsstellung zur Kombination mit Bevacizumab ist sicherlich weiter zu evaluieren. Klar gibt man das Bevacizumab erst, wenn die Wundheilung abgeschlossen ist; das will ich an dieser Stelle sagen. Ich finde es in einem Kontext sehr wichtig. Dadurch, dass wir unter Niraparib keine Testung machen müssen, haben wir auch nicht die Befindlichkeit, auf irgendetwas zu warten und damit auch gegebenenfalls eine zeitliche Verzögerung oder Unterversorgung zu verhindern. Nichtsdestotrotz müssen selbstverständlich alle diese Patientinnen BRCA-getestet werden, nicht aus therapeutischer Indikation, sondern zur Definition der familiären Belastung und des Schutzes weiterer Familienmitglieder, das darf man nicht vergessen. Das heißt nicht, wenn man an dieser Stelle mit dem Ziel der Therapieindikation nicht testen müsste, dass man nicht trotzdem testen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Ich habe gesehen, Herr Grabowski, Sie haben genickt; das werte ich mal als Wortmeldung.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ja, auf jeden Fall. - Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich den Worten von Frau Professor Lüftner anschließen. Die orale Monotherapie in der Primärsituation stellt eine patientenfreundliche Möglichkeit einer Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom dar. Die Akzeptanz ist laut der Studien von NOGGO sehr hoch, was Erhaltungstherapien angeht. Die orale Applikationsart ohne Infusionen in regelmäßigen Abständen ermöglicht den Patientinnen eine deutlich höhere Flexibilität bei sehr überschaubarem Nebenwirkungsprofil. Die Testungen bzw. die unterschiedlichen Testmöglichkeiten sollen auf jeden Fall beibehalten werden, vor allen Dingen die BRCA-Testung. Für die HRD gibt es eine Information zu der Prognose, zu dem Ansprechen, aber diese Therapie bietet nichtsdestotrotz die Möglichkeit einer oralen Erhaltungsmonotherapie für alle Patientinnen ohne Zeitverzögerung durch Testung und ist meiner Meinung nach eine sehr gute Möglichkeit einer patientenorientierten Erhaltungstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Herr Wörmann, okay?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das vielleicht noch ergänzen. Wir lassen Sie in den letzten Jahren an unserer Lernkurve teilhaben. Wir haben ursprünglich gedacht, die PARP-Inhibitoren wären eine gezielte Therapie für die vor allem durch BRCA- oder andere homologe DNS-Rekombinationsdefekte belasteten Patientinnen und haben dann gelernt: Das ist ein bisschen so. Ich glaube, Herr Grabowski hat eben exakt die richtigen Vokabeln

gebraucht. Wir haben am Anfang gedacht, dass die Testung prädiktiv für den Einsatz des Medikamentes ist, wie wir das beim Lungenkarzinom oder beim CMS haben. Jetzt lernen wir: Es ist vor allem prognostisch relevant. Offensichtlich profitieren auch Patientinnen, die diese Rekombinationsmarker nicht haben, nicht im selben Maß, aber trotzdem für uns signifikant, was im Moment das PFS angeht. Overall-Survival-Daten sind noch nicht reif. Wir sehen prognostisch, dass die Patientin, die BRCA-1/2-Mutationen hat, offensichtlich viel länger davon profitieren kann. Im Moment sehen wir an den Zulassungen auch, dass sie zwischen zwei verschiedenen Substanzen auswählen kann.

Der wichtige Punkt, glaube ich, ist: Wir haben jetzt den Schritt gemacht, zu sehen: Es geht von ursprünglich prädiktiv auch zu prognostisch. Die große Diskussion, die wir jetzt mit Ihnen und den HTA-lern haben, ist: Reicht es für Sie für die Relevanz eines Zusatznutzens aus, wenn – in Anführungsstrichen – "nur PFS" verlängert ist? Andererseits sind die Zahlen ziemlich beeindruckend, was PFS angeht, und wir haben gesehen, wenn wir in der Zweitlinientherapie lange genug warten, dann ist für Olaparib auch ein Überlebensvorteil herausgekommen. Die Zeit haben wir jetzt noch nicht. Da es lange Zeiten sind, bleiben wir in dieser Unsicherheitsphase und werden sicher noch die Überlebenszeitdaten abwarten müssen. Eingesetzt wird es, und die Akzeptanz ist gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak und dann Herr Marx.

Herr Dr. Jantschak: Es ist ein wenig schade, dass wir aufgrund der Unvollständigkeit von Modul 4 jetzt im leeren Datenraum diskutieren. Aber mich würde die Sache mit dem Zulassungsstatus interessieren, dass jetzt praktisch alle Patientinnen nach der Erstlinien-Platin-Chemotherapie mit Niraparib behandelt werden können. Wie effektiv ist das tatsächlich bei den Patientinnen ohne BRCA-Mutation und die nicht diese homologe Rekombinationsdefizienz aufzeigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. Wer möchte? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Wenn ich Ihre Frage richtig verstehe, geht es um diese drei Gruppen: den reinen Wildtyp, den mit der homologen Rekombinationsdefizienz und die BRCA-positiven, die sozusagen eigentlich in der Gruppe drin sind, aber diesen BRCA-Nachweis haben. Die Hazard Ratio wird sozusagen in dieser Reihenfolge immer besser. Es ist ganz wichtig, dass wir für die Patientinnen, die den Wildtyp haben – –

(Ein Telefon klingelt.)

Ich melde mich nachher wieder, tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht weiter? – Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ich kann vielleicht kurz einspringen und das von unserer Seite ergänzen. Wir haben für die HR-profizienten Patientinnen eine Hazard Ratio von 0,68. Das ist immer noch ein sehr gutes Ergebnis. Gerade, wenn man das, was man hier nicht direkt vergleichen kann, sich aber mit den Bevacizumab-Studien mal danebenlegt – sage ich

jetzt mal bewusst so salopp –, dann kann sich das Ergebnis hier sehr gut sehen lassen und stellt einen eindeutigen Vorteil dar, wenn man sich die medianen PSF-Zeiten anschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner. Telefon hat aufgehört. – Bitte schön. – Jetzt sind Sie stumm, Frau Lüftner. – Wenn es läuft, dann läuft es richtig.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Entschuldigung. – Herr Konieczny hat gerade ergänzt. Es ist schon sehr gut, dass wir für diese Patientinnen jetzt so ein Angebot haben, wenngleich die biologische Rationale bei den Wildtyp-Patientinnen – so nenne ich sie mal – immer noch nicht ganz perfekt verstanden ist. Man muss ehrlicherweise sagen, dass Bevacizumab in späteren Linien der Systemtherapie des Ovarialkarzinoms sehr wohl einen Stellenwert hat, sodass man hier überlegen kann, dass man eine der Substanzen weiter hinten einsetzt. Dafür gibt es die entsprechenden Zulassungen. Das ist nicht von der Hand zu weisen; das würde ich gern an dieser Stelle noch mal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich nehme sozusagen mit: Es wirkt auch bei den Wildtyp-Patientinnen, wenngleich es bei den HRD und BRCA ungleich besser wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Herr Marx, dann Frau Nink.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Die Frage von Herrn Jantschak hat mich auch beschäftigt, dass ich mich frage, ob eine stärkere Wirksamkeit bei der HRD-Defizienz ein Klasseneffekt ist, was auf den Wirkmechanismus der Medikamente zurückgehen kann und sehr plausibel ist. Das haben wir jetzt ausreichend erörtert. Meine Frage richtet sich an Herrn Grabowski. Sie haben sehr stark den Wert der oralen Monotherapie betont. Die Frage ist: Wie sehen Sie den Stellenwert von Bevacizumab in diesem Anwendungsgebiet in dieser Situation, da wir hier die Situation haben, dass wir allein schon höheren Blutdruck als unerwünschtes Ereignis gesehen haben und die Hypertonie eine sehr bekannte Nebenwirkung bei Bevacizumab ist? Also, sehen Sie Probleme im gemeinsamen Einsatz? Und generell: Wie sehen Sie den Stellenwert von Bevacizumab, weil Sie so auf die Monotherapie abgestellt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Herr Dr. Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank für diese Frage. Das ist tatsächlich ein wichtiger Ansatz. – Bevacizumab ist momentan eine etablierte Erhaltungstherapie für alle Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Diese HRD-Gruppe könnte mit der Monotherapie mit Niraparib abgedeckt werden, ohne Bevacizumab einzusetzen und ohne dieses erhöhte Risiko, eine Hypertonie zu entwickeln. Bei den Patientinnen, die HR-profizient sind, BRCA-negativ, könnte entweder Bevacizumab oder Niraparib mit entsprechendem Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden, was an die Patientinnen mit Nebenerkrankungen und an den Allgemeinzustand angepasst werden kann und somit eventuell die Lebensqualität verbessert bzw. die Belastung, die die Therapie als Infusionsform oder orale Form mit sich bringen kann. Ich kann nur von Beobachtungen sprechen, dass tatsächlich ein gewisser Rhythmus mit Infusionen doch etwas einschränkender ist als die orale Einnahme, die von den Patientinnen gesteuert wird, egal, wo sie sich aktuell befinden. Und zudem: In der aktuellen Lage ist die Therapie, die man vor Ort

zu Hause einnehmen kann, doch eine ganz elegante Lösung. Trotzdem finde ich, Bevacizumab bleibt eine etablierte Therapie, und dabei muss man in jedem Fall die Patientinnenprofile berücksichtigen, welche Nebenerkrankungen sie mitbringen und welche Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Grabowski. – Frau Lüftner noch zum Hypertonus.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich würde das mit dem Hypertonus sehr pragmatisch sehen. Wir setzen die Substanz bei sehr vielen Tumorentitäten ein, und da gilt einfach: Bevacizumab kann Hypertonus machen, gerade wenn vorher schon eine arterielle Hypertonie besteht. Das ist meistens kein Problem und durch Intensivierung der Medikation gut zu beherrschen. Sollte es allerdings so sein, dass man sich damit nur viele Medikationen oder gegebenenfalls Komplikationen bei Hypertonie einkauft, dann wird, glaube ich, fast jeder Therapeut beim Ovarialkarzinom, wo Bevacizumab keinen Überlebensvorteil gezeigt hat, die Medikation herausnehmen. Ganz pragmatisch: Entweder, das geht mit vielleicht ein bisschen mehr Medikation gut, oder es muss gemäß der aktuellen Kriterien nicht gehen, weil es in den Studien keinen Survival hat. Deshalb ist Bevacizumab bezüglich des Hypertonus üblicherweise kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Marx, Frage beantwortet oder Nachfrage? – Ja, beantwortet. Wunderbar. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich würde gerne das Thema wechseln, wenn das in Ordnung ist, und auf die Situation der Vollständigkeit bzw. Unvollständigkeit der Daten zurückkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Nink: Erst mal vorab: Herr Welte, Sie haben eingangs erwähnt, dass die Daten alle im Modul 5 vorhanden waren. Dazu wollte ich sagen: Das gilt übrigens völlig unabhängig von der Pandemiesituation, dass gemäß Verfahrensordnung alle relevanten Daten in Modul 4 enthalten sein müssen und dass es nicht unsere Aufgabe ist, ein unvollständiges Modul 4 für den Hersteller vollständig zu machen bzw. in großem Umfang Daten zu heben. Das ist tatsächlich Ihre Verantwortung als Hersteller.

Was Ihre Ausführungen betrifft, dass jetzt mit der Stellungnahme alle Daten vorgelegt worden sind, wollte ich noch einmal nachfragen, weil diese Unvollständigkeit aus unserer Sicht noch nicht ausgeräumt ist, insbesondere, weil die Responderanalysen zum EORTC nach wie vor nur zu einzelnen Skalen, nämlich zu 2 von 21 Skalen, die der EORTC erhebt, vorgelegt worden sind. Sie haben das damit begründet, dass das die aus Ihrer Sicht relevantesten Skalen sind. Ich würde gerne besser verstehen, warum Sie selektiv nur diese Skalen vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. - Herr Welte, bitte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Frau Nink, vielen herzlichen Dank für Ihre Frage. – Zunächst einmal: Natürlich ist es nicht die Aufgabe des IQWiG, das Dossier zu komplementieren. Wir haben uns dafür entschuldigt, sowohl in der schriftlichen Stellungnahme als auch noch mal hier. Das tut uns wirklich leid. Es war nicht unser Ansinnen, das können Sie sich vorstellen, das hat zu sehr viel Stress bei uns geführt. Wir haben alles versucht, – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei uns auch, Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Das kann ich mir gut vorstellen. Das tut uns wirklich leid. – Wir haben jetzt versucht, das zu reparieren. Wir sind davon ausgegangen, dass es damit auch repariert ist. Wir haben alles eingereicht, was aus unserer Sicht fehlte. Wir sind davon ausgegangen, dass das mit den wichtigsten Subskalen dann ausreicht. Ich verstehe Sie jetzt so, dass das vielleicht nicht der Fall wäre; richtig?

Frau Nink: Ja, genau. – Wenn Sie ein Instrument vollständig erheben und dann nur einzelne Skalen in diesen Responderanalysen auswerten, dann ist das sehr selektiv und vermittelt den Eindruck, dass man eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen kann. Deshalb liegt es im Ermessen des Ausschusses, welche Daten dann relevant sind und welche nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ich würde das Wort gern an den Biostatistiker bei uns weitergeben, weil er sich im Detail besser auskennt als ich. Tut mir leid. Bernd, kannst Du dazu noch etwas sagen, bitte?

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Es ist richtig, dass wir nicht alle Subskalen, die ergänzend dargestellt werden sollen, um die Gesamtskala beurteilen zu können, mit Responderanalysen ausgewertet haben. Wir haben allerdings für alle Subskalen die Mittelwertsvergleiche gemacht, die sind jetzt in den Daten vollständig enthalten. Da sehen wir nur minimale Unterschiede, unter anderem bei "constipation". Das hatten wir schon als Nebenwirkung mit geringem Grad bei den Hauptkriterien für den Ovarial 28, abdominale und gastrointestinale Symptome, das auch im Studiendesign als sehr relevanter Punkt beurteilt worden ist. Die haben wir mit Responderanalysen ausführlich ausgewertet, auch mit den neuen IQWiG-Respondergrenzen von 15 Prozent, und denken, dass sowohl mit den Mittelwertsvergleichen als auch mit der Responderanalyse für die aus unserer Sicht besonders wichtigen Skalen damit ein komplettes Bild zur Beurteilung gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink.

Frau Nink: Da würde ich gern noch einmal nachfragen. Zum einen wollte ich richtigstellen: Das sind keine Subskalen, sondern das sind die Skalen des EORTC. Da gibt es keinen Gesamtscore, sondern der wird in einzelnen Skalen ausgewertet, und das sind 14 verschiedene Skalen beim QLQ-C30 und sieben beim OV 28. Ich hätte aber speziell eine Nachfrage zu den Auswertungen der stetigen Daten, also zu den MMRM-Analysen. Wir hatten in der Dossierbewertung beschrieben, dass die Analysen der stetigen Daten methodisch nicht adäquat erfolgt sind. Sie haben das jetzt in der Stellungnahme nicht adressiert. Da wollten wir nachfragen, wie Ihre Einschätzung dazu ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Westermayer wieder? – Herr Westermayer.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Ich denke, diese Skalen – – Es gibt generell die zwei Auswertemethoden, zum einen die Responderanalysen, zum anderen die

Mittelwertsvergleiche. Sie haben in Ihrer Bewertung geschrieben, dass die Zeitpunkte virtuell gelegt sind. Das ist genau das Problem bei der Lebensqualität in dem Setting, weil wir nach Progress in einen anderen Rhythmus der Erhebung switchen, den wir in der PRIMA abgedeckt haben. Wir haben auch Lebensqualitätsergebnisse nach Progress. Bei den ersten Zyklen ist es sicher noch eine gute Methode, um den Behandlungsunterschied zu zeigen. Sowohl die Mittelwertsvergleiche als auch die Responderanalysen haben Vor- und Nachteile. Sie haben völlig richtig die Responderanalysen mit der Zeit bis zum ersten Event für sich präferiert. Ich denke, für ein Gesamtbild der weiteren Skalen, die von uns nicht so relevant eingestuft worden sind, ist ein Mittelwertsvergleich durchaus auch aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Ich würde da gerne noch mal einmal nachfragen. Wir stellen nicht infrage, dass solche Mittelwertsvergleiche eine adäquate Analyse sein können. Nur so, wie sie hier gemacht worden sind, diese Konstruktion von künstlichen Zeitpunkten ab dem Behandlungsende und dann auch für die Folgewerte bedeutet – und das Behandlungsende ist für jeden Patienten zu einem anderen Zeitpunkt –, dass diese Daten nicht mehr kontinuierlich ausgewertet sind. Das ist genau unsere Frage. Unser Eindruck war, dass die Daten, soweit wir sie abgleichen konnten, unverändert sind, dass wir nach wie vor MMRM-Analysen bekommen haben, die genau mit dieser Methodik gemacht wurden und aus unserer Sicht nicht adäquat sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Westermayer.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Ja, das ist richtig, aber das liegt in der Natur der Studien, der Studienerhebung. Wir haben die Lebensqualität zu den einzelnen Zyklen bzw. mit Abstand erhoben. Natürlich fallen dann Patienten, die einen Progress haben, heraus. Es gibt dann dieses Ende, den Beobachtungszeitpunkt, der in der zeitlichen Skala ein virtueller Zeitpunkt ist, weil er für die verschiedenen Patienten unterschiedlich ist. Nichtsdestotrotz vergleichen wir dort Patientinnen, die ihren Progress hatten und in die Nachbehandlung bzw. in die Nachbeobachtung gehen. In den Analysen, die wir bezüglich der Veränderung der Lebensqualität von vor bis nach Progress gezeigt haben, wurde diese virtuelle Zeit quasi auf den Progresszeitpunkt korrigiert. Wir haben also hier auch Analysen, die zeigen, was bei den Patientinnen vor bzw. nach Progress mit der Lebensqualität passiert, und da sehen wir analog zu den vorherigen Analysen, dass wir zwischen den Medikamenten auch bei dieser Neuadjustierung der Zeitskala keine wesentlichen Unterschiede sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink.

Frau Nink: Vielen Dank. – Ich will durchaus positiv hervorheben – das haben Sie beschrieben –, dass in dieser Studie die patientenberichteten Endpunkte insgesamt über das Behandlungsende hinaus 24 Wochen weiter erhoben worden sind. Das ist immerhin schon mal deutlich besser als in vielen Studien, wo wir sehen, dass das nur bis zum Behandlungsende gemacht wird. Wir haben hier das Problem, dass wir einerseits Responderanalysen haben, die nicht vollständig sind, und auf der anderen Seite MMRM-Analysen, bei denen diese künstlichen Zeitpunkte konstruiert wurden, sodass nicht mehr der Verlauf der Werte sozusagen Eingang in die Analyse gefunden hat. Das ist die Situation, wie sie sich für mich darstellt, nachdem wir das diskutiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Möchte der pU dazu etwas sagen oder die Feststellung einfach zur Kenntnis nehmen? – Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Uns ist es wichtig, dass Sie alle Daten und den gesamten Evidenzkörper haben, um sich möglichst ein gutes Bild zu machen. Das war immer unser Ziel. Wenn aus Ihrer Sicht noch etwas fehlt — Wie ich das verstehe, hätten Sie gerne noch weitere Responderanalysen für die anderen Skalen, richtig?

Frau Nink: Wir hätten gern grundsätzlich verwertbare Analysen für alle patientenberichteten Endpunkte. Die Responderanalysen wären dann eine Option in der Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ich weiß nicht, normalerweise ist die Vorgabe, die allerletzte Deadline ist bis Ende der Woche. Wir haben jetzt Mittwoch. Ich weiß nicht, Herr Professor Hecken, ist es wieder bis Freitag, dass wir das nachreichen müssten, oder bekommt man dann noch ein, zwei Tage in der nächsten Woche?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir geben Ihnen keinen einzigen Tag mehr, weil wir durch Ihr Hervorzerren aus dem Modul 5 jetzt Daten haben, die uns im Prinzip vor die Frage stellen: Machen wir den ganzen Pampes noch mal neu, weil wir faktisch eine sinnentleerte Nutzenbewertung haben, und jetzt haben wir die Daten, auf deren Basis wir das machen. Deshalb würde ich Ihnen den dringenden Rat geben, as soon as possible einzureichen, was Sie noch haben, sonst kommt es in den Schredder. Das kann man auch genauso protokollieren, weil sich irgendwann wirklich die Frage stellt: Was ist vollständig, was ist nicht vollständig? Haben wir investigative Verpflichtungen, ja oder nein? Oder sagen wir einfach: Platsch, bumms, baff, wir schauen uns an, was im Modul 4 war, und den Rest schmeißen wir in die Tonne. Wir müssen Sie auch im Vergleich zu anderen, deren Dossiers möglicherweise unvollständig sind, einigermaßen adäquat behandeln, um das einmal ganz klar zu sagen. – Also, möglichst schnell.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Herr Professor Hecken, vielen Dank für die klaren Worte. Es war wirklich immer unser Ansinnen, ein perfektes Dossier abzugeben. Wir waren auch in der formalen Vorprüfung, aber es ist unsere Schuld, dass nicht alles im Modul 4 war, was im Modul 4 hätte sein sollen. Wir versuchen jetzt mit aller Gewalt, diese Responderanalysen noch nachzuliefern. Die haben wir noch nicht, aber wir werden sie sofort anfordern und durchziehen, damit wir sie Ihnen so schnell wie möglich zuschicken können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, am Samstagmorgen um 10:57 Uhr, nehme ich die auch noch. Dann schicke ich Ihnen sogar noch eine Eingangsbestätigung.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Das ist ein Wort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, wir kennen das noch vom Karfreitag, dass wir rund um die Uhr beschäftigt sind, aber nicht mit Ihrem Dossier. – Okay.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genug der Höflichkeiten. Weiter im Text. – Dann habe ich Herrn Skipa vom IQWiG noch.

Herr Dr. Skipa: Wir sind jetzt vom Thema schon etwas weiter. Ich hätte noch etwas zu der MMRM-Analyse sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Skipa: Diese künstlichen Zeitpunkte machen uns ein sehr großes Problem. Ich richte mich jetzt vor allem an Herrn Westermayer. Man hätte vielleicht versuchen können – – Es ist erst einmal sehr löblich, dass diese Scores nach Progression weiter erhoben worden sind, das sehen wir sehr selten. Aber man hätte anstatt künstlicher Zeitpunkte reelle Zeitpunkte nehmen können. Man hätte irgendwie eine zeitliche Rasterung anlegen und die Visiten in diesen Kategorien laufen lassen können. Das hätte uns, glaube ich, sehr viel mehr geholfen, diese MMRM-Analysen sauber interpretieren zu können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, Herr Westermayer nickt; aber okay. – Es ist, wie es ist. – Weitere Fragen bitte. – Keine. – Dann würde ich Herrn Welte das Wort geben. – Herr Konieczny, bitte.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ich bin kein Biostatistiker und kann nur aus der medizinischen Sicht vielleicht dazu kurz kommentieren, was die Intention dieser Darstellung war, um die es geht, weil das doch sehr tief im Technischen ist, sage ich einmal. Es ging darum, grundsätzlich einmal anzuschauen, wie die Lebensqualität während der Erhaltungstherapie ist, dann zum Zeitpunkt des Progresses und über den Progress hinaus. Ich denke, es ist das Besondere dieser Studie – das haben wir jetzt ein paarmal gehört –, dass wir die Lebensqualität über den Progress hinaus betrachtet haben. Wir haben zeigen können und das ist, glaube ich, vorher nicht gezeigt worden -, dass der Progress an sich eine klare Änderung der Lebensqualität bedingt hat und auch der Zeitraum über den Progress hinaus auf diesem niedrigeren Niveau im Vergleich zur Erhaltungstherapiephase geblieben ist. Deshalb hatte ich eingangs erklärt, dass sich normalerweise eine Chemotherapie anschließt, die auch wieder Belastung mit sich bringt. Das Ziel war sozusagen, die Erhaltungsphase in den Vergleich zum Progress zu stellen. Darum wurden diese Zeitpunkte in der Darstellung so gewählt. Hier sehen wir auch diesen ganz klaren Unterschied bzw. den patientenrelevanten Nutzen der progressionsfreien Zeit, weil sich mit dem Progress die Lebensqualität verschlechtert und damit einen Einfluss auf die Patientinnen hat. Das war die Intention dahinter; das wollte ich noch einmal kurz bekräftigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Konieczny. – Dann schaue ich noch einmal. Meldungen sehe ich nicht. – Dann würde ich Herrn Welte das Wort geben. – Frau Nink hat noch eine Frage. – Bitte schön, Frau Nink.

Frau Nink: Ganz kurz noch zu dem, was Herr Konieczny gerade gesagt hat: Worum es uns geht, ist: Wir haben zwei Gruppen von Patientinnen und wollen im Vergleich der Niraparib-Gruppe gegenüber der anderen Gruppe im zeitlichen Verlauf sehen, welchen Patientinnen es besser geht. Dafür brauchen wir eine komplette kontinuierliche Betrachtung im zeitlichen Ablauf. Das ist die Frage, um die es geht. Das kann man mit so einer zerhackten Betrachtung,

wie Sie das beschrieben haben, nicht sehen, und das ist im Übrigen auch nicht geeignet, eine Surrogatvalidierung für das PFS zu zeigen. Das wollte ich nur noch kurz dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Replik, Herr Konieczny? Das würde ich jetzt so nicht auf mir sitzen lassen.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Danke schön für den Hinweis. – Das Ziel war nicht, eine Surrogatvalidierung herbeizuführen, sondern die Patientenrelevanz des PFS an sich in diesem speziellen Kontext. Ich rede nicht über grundsätzlich alle onkologischen Situationen, sondern hier für diese Situation und den Kontext dieser Studiendaten. So ist das zustande gekommen, wie wir es technisch ausgewertet werden. Aber ich verstehe Ihren Punkt; der ist nachvollziehbar. Das sind zwei unterschiedliche Sichtweisen, einmal für den Zeitpunkt im direkten Vergleich, aber auch die verschiedenen Zeiträume Dauer der Erhaltungsphase versus dann den Progress. Es ging uns darum, diesen Progress aufzuzeigen, dass das Einfluss auf die Lebensqualität hat. Aber ich verstehe Ihren Punkt auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann zum dritten Mal: Herr Welte, vermute ich, zu einem abschließenden Fazit. – Bitte schön, Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Die Anhörung ist jetzt anders verlaufen, als wir uns das vorgestellt haben. Das können Sie sich sicherlich vorstellen. Wir hatten gehofft, dass wir über den Progress sprechen: Ist der Progress hier patientenrelevant oder nicht? Aus unserer Sicht ist er es, weil wir wirklich das, was der G-BA und das IQWiG mehrfach gefordert haben — Wir haben die Studiendaten über den Progress hinaus erhoben. Wir konnten zeigen, dass durch den Progress die Lebensqualität und die Morbidität in vier verschiedenen Werkzeugen, die validiert sind, konnte man mit vier verschiedenen Werkzeugen sehen: Ja, sie verschlechtert sich statistisch signifikant, typischerweise auch in einem klinisch relevanten Ausmaß. Genau das haben wir gezeigt, genau das, was alle immer sehen wollten, konnten wir in der Studie zeigen.

darüber Man kann sicherlich streiten. welches die beste biostatistische Auswertungsmöglichkeit ist, ob man das kontinuierlich macht oder diskret. Wir haben hier trotzdem verschiedenste, also bisher nicht einen Punkt, den wir uns nach Woche 24 anschauen, sondern das waren mehrere Punkte, die wir uns angeschaut haben. Ich denke, das ist wirklich ein akademischer Streit. Festzuhalten ist: Wir haben gezeigt, dass sich die Daten mit dem Progress massiv verschlechtert haben, und zwar einmal bei der Lebensqualität – das kann man sicherlich vom psychologischen Momentum her beschreiben – , aber auch von der Morbidität mit den Abdominalschmerzen. Das hat sich auch massiv verschlechtert. Ich habe nicht nur - in Anführungszeichen - "das Psychologische", sondern ich habe wirklich die Symptome, die man hier sieht. Von daher denken wir: Wir haben ein gutes Beispiel dafür gezeigt. Ja, in dieser Indikation, in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms ist der Progress patientenrelevant.

Jetzt ist die zweite Frage: Wenn ich weiß, dass der Progress patientenrelevant ist, ist dann die Zeit bis zum Progress patientenrelevant? Wissen Sie, wenn man hingeht – das wurde auch schon oft besprochen – und nur die Zeit als solche nimmt, dann würden wir auch sagen: Nein, die ist es nicht. Aber das Besondere in dieser Erstlinienerhaltungstherapie ist, dass sich die Lebensqualität nicht verschlechtert, und das ist das Beste, was wir hinbekommen können. Sie

vergleichen sich mit Nichtstun, und Sie haben einen aktiven Komparator drin, also eine aktive Substanz, und da die Lebensqualität auf der Ebene zu halten, ist toll. Dass sie mit dieser guten Lebensqualität ein halbes bis ein Jahr länger leben können, bis der Progress kommt, ist, glaube ich, für die Frauen ganz wichtig, und das hätte ich heute gern mehr diskutiert. Es ist auch so: In der Erstlinie hoffen die Frauen noch, dass sie vielleicht keinen Progress mehr bekommen. Das ist die Zeit der großen Hoffnung. Da geht es ihnen noch sehr gut, weil sie zum Glück erst eine Chemo hinter sich haben. Deshalb ist diese Zeit bis zu dem Progress aus unserer Sicht patientenrelevant, weil die Patientin noch mal eine gute Zeit hat und sich das, wenn sie Glück hat, über Jahre hinstreckt. Dementsprechend ist aus unserer Sicht für diese spezifische Indikation – Erstlinienerhaltungstherapie im Ovarialkarzinom – die Zeit bis zum Progress patientenrelevant. – Ich danke ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit. Ich entschuldige mich noch mal dafür, dass das Dossier nicht perfekt war, dass nicht alles in dem Anhang, ich glaube 4h war es, und nicht im 5er drin war, und dass einige Skalen fehlten. Wir werden das bis Samstag um 10 Uhr nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 10:57 Uhr.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): 10:57 Uhr, danke schön. – Wir geloben Besserung. Wir hoffen aber, dass dieser formale Fehler nicht dazu führt, dass ein Schatten auf dem Verfahren liegt. Das wäre schade für die Daten, denke ich, aber auch diesbezüglich, dass man hier etwas Neues versucht hat. Als Signal wäre für uns wichtig, dass wir in der Zentrale sagen können: Schaut, die Studien über das Ende der Behandlung hinaus zu verlängern, macht wirklich Sinn. Das sollten wir immer machen, weil wir dafür auch etwas bekommen. – Damit möchte ich enden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. – Ich kann Ihre Angst nehmen. Es wird kein Schatten auf dem Verfahren liegen, da beim G-BA selten die Sonne scheint. Es ist hier eigentlich immer relativ dunkel. Vor diesem Hintergrund gibt es keinen Schatten. – Jetzt hat sich – ausnahmsweise lasse ich das zu, nachdem die Fragerunde beendet worden ist – noch Frau Krull von der Patientenvertretung gemeldet, weil die PatV bislang überhaupt nichts gesagt hat. – Frau Krull, bitte.

Frau Krull: Entschuldigung, das war ein Fehler. Ich hatte mich falsch gemeldet, aber ich wollte gerne sagen, dass wir uns als Patientenvertretung eine transparente und zeitnahe Veröffentlichung von Langzeitüberlebensdaten und der Effektivität auf alle Fälle, genauso wie zu den Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen, wünschen. Das möchte ich betonen: Zeitnähe und Effektivität zu Real-Life-Daten hätten wir sehr gerne in unserem Visier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Krull, für den Hinweis. – Dann können wir die Anhörung an der Stelle beenden. Herzlichen Dank für die Teilnahme, dafür, dass Sie uns für Antworten zur Verfügung gestanden haben Wir werden uns mit den nachgereichten Daten und mit den Unterlagen zu Modul 5 zu beschäftigen haben und mit dem, was hoffentlich noch bis zum Wochenende kommt, und das dann in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren. Für diejenigen, die sich jetzt verabschieden, noch einen schönen Resttag, für den Rest des Unterausschusses: In zwei Minuten geht es weiter mit Atezolizumab.

Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr

2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-178 Niraparib

Stand: August 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Niraparib

[als Erhaltungstherapie nach abgeschlossener platinbasierter Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet" Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für: - die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv - für die Zweit- bzw. Folgelinientherapie
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Arzheimittein/micht-medikamentosen behandungen	- Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet			
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)		
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Niraparib L01XX54 Zejula [®]	Erwartetes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Zejula wird als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien- Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.		
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. []		
	4.2 Dosierung und Art der Anwendung Epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom Primärbehandlung: Avastin wird über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, je nachdem was früher eintritt, angewendet. Die empfohlene Avastin Dosis beträgt 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.		
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist in der Behandlung folgender Karzinome angezeigt: - Fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als - First-Line Therapie - Second-Line Therapie, wenn eine andere Behandlung nicht erfolgreich war - []		
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Teva®	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: - fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms - []		
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom		

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
Doxorubicin L01DB01 generisch	- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - []			
Epirubicin L01DB03 Onkovis	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: - fortgeschrittenes Ovarialkarzinom - []			
Etoposid L01CB01 Vepesid [®]	VEPESID K ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des nicht-epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen.			
Melphalan 01AA03 Melphalan- ratiopharm [®]	Melphalan-ratiopharm® wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet. [] Melphalan-ratiopharm® kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.			
Olaparib L01XX46 Lynparza [®]	 Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. [] 			
Paclitaxel L01CD01 generisch	Ovarialkarzinom Zur First-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (>1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin indiziert. []			
Treosulfan L01AB02 Ovastat®	Ovastat 1000 (5000) mg ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.			

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-178 (Niraparib)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 28. Juli 2020



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	
3 Ergebnisse	
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	
3.2 Cochrane Reviews	
3.3 Systematische Reviews	6
3.4 Leitlinien	
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	24
Referenzen	



Abkürzungsverzeichnis

AOC Advanced ovarian cancer

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

ECRI Guidelines Trust

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GIN Guidelines International Network

GoR Grade of Recommendations

HR Hazard Ratio

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI Konfidenzintervall

LoE Level of Evidence

NICE National Institute for Health and Care Excellence

OC Ovarian cancer

OR Odds Ratio

ORR Objective response rate

OS Overall survival

PARP Poly(ADP-ribose) polymerase

PC Paclitaxel+carboplatin

PFS Progression free survival

RR Relatives Risiko

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRIP Turn Research into Practice Database

WHO World Health Organization



1 Indikation

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), highgrade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1597 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Olaparib**

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Juni 2019):

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.

Erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben

Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Ruscito I et al., 2020 [9].

Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials

Fragestellung

Aim of the present meta-analysis is to analyze and pool current available results obtained with PARPi, administered alone or in combination with chemo- and/or target-therapies, in terms of efficacy and safety, for the treatment of both recurrent and primary advanced ovarian cancer patients, in order to define the exact benefit added by this class of drugs, establish the subgroup of patients, who could most benefit from their use and possibly reinforce current evidence supporting the extension of PARPi license in both primary and recurrent disease setting.

Methodik

Population:

· primary or recurrent ovarian cancer

Intervention:

PARPi compound alone or in combination with chemotherapy and/or target therapies

Komparator:

placebo/chemotherapy alone/target therapy alone

Endpunkte:

• PFS, toxicity (nausea, vomitting, fatigue, diarrhoe, abdominal pain, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, hypertension)

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase and Scopus, December 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

· Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• 13 studies (reporting results from 12 trials) (N=5171)



Charakteristika der Population:

All eligible studies reported the prognostic effect of a PARPi treatment alone or in association
with chemotherapy or target therapy vs control in terms of PFS [5–8,16–18,21–26]. Results
were grouped for disease setting (platinum- sensitive recurrent vs primary ovarian cancer).
Results were also for patients' germline versus somatic BRCA status or Homologous
Recombination Deficiency (HRD) status.

Qualität der Studien:

	SELECTION	PERFORMANCE	DETECTION	ATTRITION	REPORTING	OTHER
	BIAS	BIAS	BIAS	BIAS	BIAS	BIAS
MOORE 2018	+	+	+	+	+	+

🛨 Low risk of Bias; 🗷 High Risk of Bias; 🤰 Unclear risk of Bias

Studienergebnisse:

PARPi in first-line maintenance

Parp-inhibitors vs placebo

f: Patients with germline and/or somatic BRCA1 mutation Hazard Ratio **Hazard Ratio** SE Weight IV, Fixed, 95% CI Year Study or Subgroup log[Hazard Ratio] IV. Fixed, 95% CI Moore 2018 (SOLO1 - Olaparib) -0.916 0.167 100.0% 0.40 [0.29, 0.56] 2018 Total (95% CI) 100.0% 0.40 [0.29, 0.56] Heterogeneity: Not applicable 0.01 0.1 10 100 Test for overall effect: Z = 5.49 (P < 0.00001)Favours [Parp-I] Favours [Placebo] g: Patients with germline and/or somatic BRCA2 mutation Hazard Ratio **Hazard Ratio** IV, Fixed, 95% CI log[Hazard Ratio] SE Weight IV, Fixed, 95% CI Year Study or Subgroup Moore 2018 (SOLO1 - Olaparib) -1.609 0.34 100.0% 0.20 [0.10, 0.39] 2018 Total (95% CI) 100.0% 0.20 [0.10, 0.39] Heterogeneity: Not applicable 0.01 10 100 Test for overall effect: Z = 4.73 (P < 0.00001)Favours [Parp-I] Favours [Placebo]

Fig. 5. Primary OC setting. Parp-Inhibitors vs Placebo. PFS.

Adverse events

- Parp-inhibitors vs placebo
 - among all gastrointestinal, hematological and fatigue symptoms, only anemia accounted for severe occurrence in patients with recurrent or primary ovarian cancer treated with PARPi rather than placebo (OR 10.51; 95% CI: 5.27–20.96; P < 0.00001, fixed effects model).

[5] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018;379:2495-505.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis shows that PARPi are a valid option for the treatment of both primary and relapsed ovarian cancer patients, with a relative low incidence of severe side effects. In addition, these results could help in defining more appropriate control arms in future randomized clinical trials involving PARPi.



Kommentare zum Review

Auswertung zu Sicherheitsendpunkten erfolgte für alle AM (auch nicht-zugelassene) und alle Therapielinien

Subgruppen-Analyse zu Sicherheitsendpunkten erfolgte zusätzlich mit Studien mit nicht zugelassenen AM.

Paoletti X et al., 2020 [7].

Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

To formally assess PFS measured by RECIST and combined GCIG criteria as a potential surrogate end point of overall survival, the GCIG meta-analysis group launched a prospectively planned pooled analysis of data from 11 029 individual patients (individual patient data [IPD]) and 17 randomized clinical trials of first-line therapy (initial treatment, intensification treatment, or maintenance treatment) in advanced ovarian cancers.

Methodik

Population:

advanced ovarian cancer

Intervention vs. Komparator:

 Investigational treatments considered were initial, maintenance, and intensification therapy that consisted of agents delivered at higher dose and/or frequency compared with that in the control arm

Endpunkte:

PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

• MEDLINE from January 1, 2001, through September 25, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

· Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• 37 trials (n=11029), 5 studies,23,27,31,34,35 maintenance treatment



Charakteristika der Population:

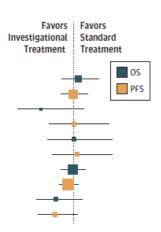
Investigational Regimen (No. of Patients)	Standard Regimen (No. of Patients)	Assessment of Progression ^a	Standard Arm, No. of Patients	Investigational Arm, No. of Patients	First Inclusion Date	Follow-up, Median	Median	Median
					Date	(IQR), y	OS, y	PFS, y
F1								
Erlotinib hydrochloride (420)	Observation (415)	Clinical CA125 level (confirmation with CT)	412	419	2005	4.3 (3.8-4.8)	4.6	1.0
Tanomastat (122)	Placebo (121)	Clinical CA125 level (confirmation with CT)	121	122	1998	0.9 (0.6-1.3)	NR	0.9
Docetaxel, carboplatin, and celecoxib (97)	Docetaxel and carboplatin (99)	GCIG criteria	99	97	2003	4.1 (2.6-5.7)	2.9	1.2
Bevacizumab (764)	Standard chemotherapy (764)	GCIG criteria	764	764	2006	4.6 (4.2-5.1)	4.8	1.6
1 1 10 100740	Observation (268)	GCIG criteria	200		4000	44.6	NIE	NR
[celecoxib (97)	celecoxib (97) carboplatin (99) Bevacizumab (764) Standard chemotherapy (764)	Docetaxel, carboplatin, and Docetaxel and carboplatin (99) Bevacizumab (764) Standard chemotherapy (764) With CT) GCIG criteria chemotherapy (764)	with CT) Docetaxel, carboplatin, and carboplatin (99) Docetaxel and carboplatin (99) Docetaxel and carboplatin (99) Docetaxel and carboplatin (99) Standard chemotherapy (764)	with CT) Docetaxel, carboplatin, and carboplatin (99) Devacizumab (764) Standard chemotherapy (764) Standard chemotherapy (764)	with CT) Docetaxel, carboplatin, and carboplatin (99) Devacizumab (764) Standard chemotherapy (764) With CT) GCIG criteria 99 97 2003 CRITERIA 99 97 2003	with CT) Docetaxel, carboplatin, and carboplatin (99) Devacizumab (764) Standard chemotherapy (764) Standard chemotherapy (764)	with CT) Docetaxel, carboplatin, and carboplatin (99) Docetaxel of CIG criteria 99 97 2003 4.1 (2.6-5.7) 2.9 (2.6-5.7) Bevacizumab (764) Standard chemotherapy (764) GCIG criteria 764 764 2006 4.6 (4.2-5.1) 4.8 (4.2-5.1)

Qualität der Studien:

Items	Random sequenc e generatio n (selectio n bias)	Allocation concealme nt (selection bias)	Follow- up quality (Kaplan -Meier inverse d)	Blinding of participants and personnel (performan ce bias)	Blinding of outcome assessme nt (detection bias) for OS / PFS	Incomple te outcome data (attrition bias)	Othe r bias
EORTC- 55041	-	-	-	+	-/+	-	
CCTG- OV.12	-	-	-	-	_/+	-	
DoCaCel	-	?	-	+	-/+	-	
MRC- ICON7	-	-	-	+	_/+	-	
GOG-0175	-	-	-	+	-/+	-	

Studienergebnisse:

	Investigational Treatment, No.		Standard Treatme	•	HR	
Study	Events	Patients	Events	Patients	(95% CI)	
Maintenance						
EORTC-55041	201	419	184	412	1.05 (0.86-1.29)	
EORTC-55041	318	419	307	412	0.99 (0.85-1.16)	
CCTG-OV.12	17	122	26	121	0.61 (0.34-1.12)	
CCTG-OV.12	67	122	64	121	1.00 (0.71-1.41)	
DoCaCel	52	97	63	99	1.00 (0.69-1.45)	
DoCaCel	71	97	74	99	1.04 (0.75-1.45)	
MRC-ICON7	362	764	352	764	0.99 (0.85-1.14)	
MRC-ICON7	554	764	526	764	0.93 (0.83-1.05)	
GOG0175	59	274	75	268	0.79 (0.56-1.10)	
GOG0175	81	274	100	268	0.78 (0.58-1.04)	



^{23.} Hirte H, Vergote IB, Jeffrey JR, et al. A phase III randomized trial of BAY 12-9566 (tanomastat) as maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer responsive to primary surgery and paclitaxel/platinum containing chemotherapy: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. Gynecol Oncol. 2006; 102(2):300-308. doi:10.1016/j.ygyno.2005.12.020

^{27.} Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al; ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):928-936. doi:10.1016/S1470-2045(15)00086-8



- 31. Reyners AK, de Munck L, Erdkamp FL, et al; DoCaCel Study Group. A randomized phase II study investigating the addition of the specific COX-2 inhibitor celecoxib to docetaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for stage IC to IV epithelial ovarian cancer, fallopian tube or primary peritoneal carcinomas: the DoCaCel study. Ann Oncol. 2012;23(11):2896-2902. doi:10.1093/annonc/mds107
- 34. Vergote IB, Jimeno A, Joly F, et al. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup study. J Clin Oncol. 2014;32(4):320-326. doi:10.1200/JCO.2013.50.5669
- 35. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel ×3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2011;122(1):89-94. doi:10.1016/j.ygyno.2011. 03.013

Anmerkung/Fazit der Autoren

Progression-free survival cannot be validated as a strict surrogate of OS for assessing treatment effects in randomized clinical trials of first-line treatments of advanced ovarian cancers. Our findings support the GCIG Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference statement that OS is the preferred primary end point for first-line clinical trials with or without a maintenance component,3 but we recognize the practical challenges and the potential for confounding factors such as crossover and long postprogression survival. [...]

Kommentare zum Review

Zum Teil Einschluss von Studien mit nicht-zugelassenen AM.

Es werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse zu OS und PFS dargestellt.

Wu S et al., 2017 [13], + Li X et al., 2016 [4], Miao H et al., 2017 [6], Staropoli N et al., 2016 [11], Wang H et al., 2018 [12], Li Y et al., 2016 [5].

Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

This meta-analysis was updated with results from a new trial and final data to reassess the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in ovarian cancer (OC).

Methodik

Population:

women with ovarian cancer

Intervention:

· chemotherapy plus bevacizumab

Komparator:

· chemotherapy alone

Endpunkte:

efficacy and safety

Recherche/Suchzeitraum:

May 2016: PubMed, EMBASE, Web of Science and Central



Qualitätsbewertung der Studien:

• Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

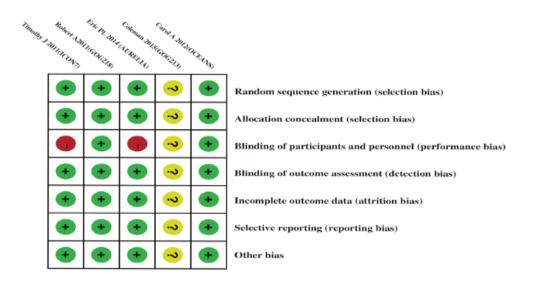
• 5 RCTs (N=4994 Patienten)

Charakteristika der Population:

- 3 Studien zu Recurrent und 2 Studien zu First-Line
- Relevant im vorliegenden AWG = Studie GOG-0218 (Robert A. Burger et al. 2011) und ICON7 (Timothy J. Perren et al. 2011)

References	Sample Pa		Sample Patient Primary		PFS				os	ORR (%)		
References	Arms	Size	Characteristic	Endpoint	Median (months)	HR	HR, 95% CI	Median (months)	HR	HR, 95% CI		
000010	TC+PL	625	Newly 10.3	0.770		39.3	0.885	0.750-	NR			
GOG218	TC+Bev+Bev(m)	623	diagnosed	PFS	14.1	0.770	0.870	39.7	0.863	1.040	NR	
100017	TC	764	Newly	PFS -	17.5	0.930	0.830-	0.830-	58.6	0.000	0.850-	48.0
ICON7	TC+Bev+Bev(m)	764	diagnosed		19.9		1.930 1 050	58.0	0.990	1 1 40	67.0	

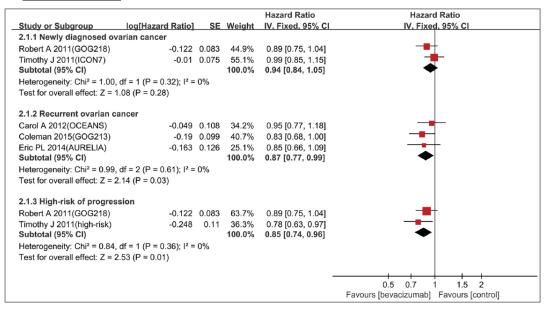
Qualität der Studien:



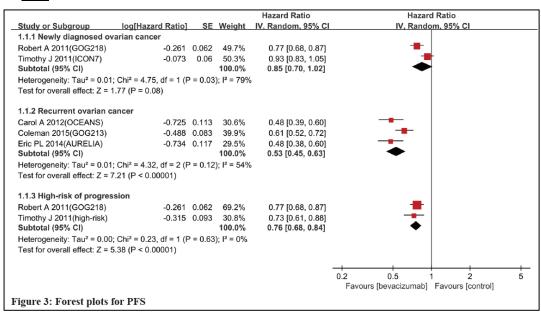


Studienergebnisse:

Overall Survival



PFS



Anmerkung/Fazit der Autoren

In newly diagnosed ovarian cancer, the overall population had no statistical survival benefit according to the two trials, ICON7 and GOG-218. Remarkably, in patients with a high risk of progression, the evidence implies that bevacizumab confers a survival benefit. The addition of bevacizumab to first-line treatment in ovarian cancer would be a good option for patients with poor prognoses, such as stage III or IV patients after debulking surgery. However, the survival benefit of bevacizumab in high-risk patients was concluded from subgroup analysis.



Qu CP et al., 2017 [8].

Toxicities of different first-line chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer: a network meta-analysis

Fragestellung

Ovarian cancer (OC) is the 5th leading cause of cancer-related deaths around the world, and several chemotherapy regimens have been applied in the treatment of OC. We aim to compare toxicities of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer (AOC) using network meta-analysis.

Methodik

Population:

patients with advanced ovarial cancer (AOC) aged 19 to 84 years

Intervention und Komparator:

 paclitaxel+carboplatin (PC), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) +Carboplatin, Carboplatin, Gemcitabine +Carboplatin, Paclitaxel, PC+Epirubicin, PC+Topotecan and Docetaxel+Carboplatin

Endpunkt:

• anemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, fatigue, and diarrhea

Recherche/Suchzeitraum:

• Cochrane Library, PubMed, and EMBASE was performed up to November 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

· Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Eventually, 13 eligible RCTs,[21–33] published between 2004 and 2015, were included for this network metaanalysis (n= 7841 patients)



Charakteristika der Population:

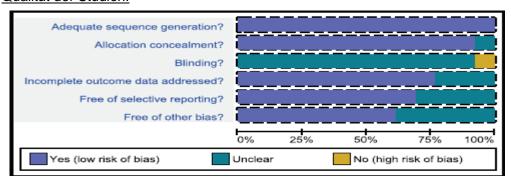
Table 1

The baseline characteristics for included studies.

			Interve	entions		Nur	nber	Age	e (y)
First author	Year	Country	T1	T2	Total	T1	T2	T1	T2
Mahner et al	2015	Germany	Α	В	259	128	131	63 (27–82)	60 (30–80)
Lortholary et al	2012	France	Α	E	108	51	57	60 (43–77)	60 (30-80)
Lindemann et al	2012	Norway	Α	F	887	442	445	80 (25-80)	57 (28-79)
Gladieff et al	2012	France	Α	В	344	183	161	60 (30-80)	60 (24-82)
Gordon et al	2011	USA	Α	D	831	414	417	60 (22-86)	60 (22-84)
Pujade-Lauraine et al	2010	France	Α	В	973	507	466	61 (27-82)	65 (24-82)
Bolis et al	2010	Italy	Α	G	326	170	156	57.4 ± 10.2	58.7 ± 9.4
Alberts et al	2008	USA	В	С	61	31	30	66.9 (43-87)	62.5 (31-80)
Mori et al	2007	Japan	Α	Н	29	16	13	54.9	57.7
Pfisterer et al	2006	Germany	Α	G	1308	650	658	60 (20-81)	60(20-81)
du Bois et al	2006	Germany	Α	F	1282	635	647	58 (22-79)	60 (21-79)
Pfisterer et al	2005	Germany	D	C	356	178	178	56.5 (21-81)	58.1 (36-78)
Vasey et al	2004	UK	Α	Н	1077	538	539	59 (19-84)	59 (21-85)

Abkürzungen: A=paclitaxel+carboplatin, B=pegylated liposomal doxorubicin+carboplatin, C=carboplatin, D=gemcitabine+carboplatin, E=paclitaxel, F=paclitaxel+carboplatin+Epirubicin, G=paclitaxel+carboplatin +topotecan, H=docetaxel+carboplatin, T=treatment.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse

SUCRA values of 11 treatment modalities under 6 endpoint outcomes.

Treatments	SUCRA values								
	Anaemia	Febrile neutropenia	Thrombocytopenia	Nausea	Diarrhea	Vomiting	Fatigue		
A	0.621	0.554	0.649	0.660	0.646	0.595	0.579		
В	0.409	0.639	0.356	0.381	0.846	0.300	0.687		
C	0.761	0.691	0.799	0.957	NA	0.405	0.520		
D	0.220	0.170	0.196	0.604	NA	0.605	0.383		
E	0.924	0.784	0.834	NA	NA	0.615	0.623		
F	NA	0.276	NA	0.231	0.488	0.509	NA		
G	0.349	0.880	0.471	0.767	0.730	0.743	0.621		
H	0.770	NA	0.696	0.380	0.292	0.711	0.586		

Abkürzungen: A=paclitaxel+carboplatin, B=pegylated liposomal doxorubicin+carboplatin, C=carboplatin, D=gemcitabine+carboplatin, E=paclitaxel, F=paclitaxel+carboplatin+Epirubicin, G=paclitaxel+carboplatin +topotecan, H=docetaxel+carboplatin, T=treatment.

 Pairwise meta-analysis and network meta-analysis results showed that the toxicity of PC chemotherapy regimen was lower than that of the other 7 chemotherapy regimens.



- Generally, the incidence hematologic toxicity of gemcitabine+carboplatin regimen was highest for AOC patients, and PC+epirubicin, PLD+carboplatin, and docetaxel+carboplatin regimens had higher incidence of non-hematologic toxicity for AOC patients.
 - The lowest SUCRA value of the incidence of fatigue (38.3%), anemia (22.0%), febrile neutropenia (17.0%), and thrombocytopenia (19.6%) was gemcitabine+carboplatin chemotherapy regimen. Besides, the PC+epirubicin chemotherapy regimen achieved the lowest SUCRA value of the incidence of nausea (23.1%). However, the PLD+carboplatin regimen showed lower SUCRA value of vomiting (30.0%) and the docetaxel+carboplatin regimen had lower SUCRA value of diarrhea (29.2%) than other regimens.
 - Generally, the incidence of hematologic toxicity of gemcitabine+carboplatin regimen was highest for AOC patients, and PC+epirubicin, PLD+carboplatin and docetaxel+carboplatin regimens had higher incidence of nonhematologic toxicity for AOC patients.

[22] Lortholary A, Largillier R, Weber B, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). Ann Oncol 2012;23:346–52.

[23] Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)—a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. Ann Oncol 2012;23:2613—9.

[24] DiarrheaGladieff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. Ann Oncol 2012;23:1185–9.

[25] Gordon AN, Teneriello M, Janicek MF, et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011;123:479–85.

[26] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010;28:3323–9.

[27] Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin vers topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III–IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomize study. Eur J Cancer 2010:46:2905–12.

[28] Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). Gynecol Oncol 2008;108:90–4.

[29] Mori T, Hosokawa K, Kinoshita Y, et al. A pilot study of docetaxel carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in Japanese patients with epithelial ovarian cancer. Int J Clin Oncol 2007;12:205–11.

[30] Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. J Natl Cancer Inst 2006;98:1036–45.

[31] du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. J Clin Oncol 2006;24:1127–35.

[32] Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, et al. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2005;15(suppl 1):36–41.

[33] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2004;96: 1682–91.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study clearly demonstrated that the PLD+ carboplatin chemotherapy regimen exerts the highest toxic effects in hematologic on patients with AOC, and it is clinically significant for the future clinical medication and therapy development.



3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2,3].

DGGG, DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 4.0 – März 2020, AWMF-Registernummer: 032-035OL

Aim/Fragestellung:

Die Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren" ist ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit Borderlinetumoren und bösartigen Tumoren der Eierstöcke, der Tuben und des Peritoneums einschließlich der Keimstrang-Stroma- und Keimzelltumoren.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung
- Gültigkeit der Leitlinie: "living guideline" Aktualisierung einmal jährlich

Recherche/Suchzeitraum:

Recherche f
ür Version 4.0.: 01.01.2018-18.03.2019, vorwiegend nach RCT in PubMed

Änderungen bzw. Neuerungen in der Version 4.0.

 Neue Studienergebnisse führten in den Bereichen genetische Beratung, operative Therapie (siehe Lymphonodektomie), Einsatz von PARP-Inhibitoren in der First-Line und der Strahlentherapie zu modifizierten oder neuen Empfehlungen.

LoE nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien



4	Expertenmeinung

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
Α	Starke Empfehlung	soll
В	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschritter (IIB-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² üb insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
Level of Evidence	<u>Leitlinien:</u> NICE 2011 [386], NHS TA91 [387], SICN 135 [388] <u>Primärstudien:</u> [389-400]	

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad O	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB-IV) kann eine zusät mit Bevacizumab erwogen werden.	zliche Behandlung
Level of Evidence 1+	Primärstudien: [401-403]	

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5)/Paclitaxel (175 mg/m2 über 3 h i.v.) im Anschluss an die Operation.

Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [397]. In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht nachgewiesen werden (negative Studie, da sie darauf ausgelegt war, einen Vorteil von Carboplatin/Docetaxel gegenüber Carboplatin/Paclitaxel zu zeigen) [404]. Die Rate an Hämatotoxizität war unter Docetaxel, das Auftreten sensorischer Neurotoxizität unter Paclitaxel erhöht. Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquieffektivität zu Cisplatin und der im Vergleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit in Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität und überlegene Lebensqualität [399].

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [401, 402]. Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grad-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [403, 405, 406].

386. NICE. NICE Clinical Guideline 122. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. 2011 [cited 2012 September 7]; Available from: http://guidance.nice.org.uk/CG122.

387. NHS National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance 91 Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. 2005 [cited 2012 September 7]; Available from: http://www.nice.org.uk/TA091.

388. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer. Vol. 135. 2013, Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,.

389. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet, 1998. 352(9140): p. 1571-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843101

390. International Collaborative Ovarian Neoplasm, G., *Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial.* Lancet, 2002. **360**(9332): p. 505-15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241653

391. McGuire, W.P., et al., Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med, 1996. **334**(1): p. 1-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563

392. Muggia, F.M., et al., *Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study.* J Clin Oncol, 2000. **18**(1): p. 106-15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623700



393. Neijt, J.P., et al., Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3084-92. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963636

394. Piccart, M.J., et al., Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(9): p. 699-708. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793106

395. West, R.J. and S.F. Zweig, *Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide.* Eur J Gynaecol Oncol, 1997. **18**(5): p. 343-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378150

396. Ozols, R.F., *Chemotherapy for ovarian cancer.* Semin Oncol, 1999. **26**(6 Suppl 18): p. 34-40. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10892576

397. du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 1**: p. 35-41. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219451 398. Aabo, K., et al., Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer, 1998. **78**(11): p. 1479-87. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836481

399. du Bois, A., et al., A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute, 2003. **95**(17): p. 1320-1329.

400. Ozols, R.F., et al., *Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study.* J Clin Oncol, 2003. **21**(17): p. 3194-200. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964

401. Burger, R.A., et al., *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer.* N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2473-83. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724

402. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer.* N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2484-96. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725

403. Oza, A.M., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol, 2015. **16**(8): p. 928-36. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797

405. Burger, R.A., et al., *Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.* Gynecol Oncol, 2013. **131**(1): p. 21-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906656

406. Stark, D., et al., Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. Lancet Oncol, 2013. 14(3): p. 236-43. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117

Vorgehen bei BRCA-Mutation

8.7.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Empfehlungsgrad	Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine p Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor* e	latinhaltige First-
Level of Evidence	Primärstudien: Moore et al. NEJM 2018 [411] *Daten dazu liegen bisher nur für Olaparib vor	

Im Rahmen einer randomisierten Studie (Solo-1) [411] zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei BRCA1/2-Mutation nach Ansprechen auf Carboplatin / Paclitaxel in der Firstline-Therapie konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz des PARP-Inhibitors das Risiko eines Progresses oder Tod 70 % geringer war als in der Plazebo-Gruppe. Die Rate an progressionsfreien Patientinnen betrug nach 3 Jahren 60 % vs. 27 % in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0.30, 95 % Konfidenzintervall, 0.23 bis 0.41, p<0.001). Das Nebenwirkungsprofil war dem der bekannten Rezidivtherapiestudien vergleichbar und zur Lebensqualität fand sich kein Unterschied. Abschließende Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht verfügbar.

Die Anwendung einer Erhaltungstherapie mit Olaparib führt zu einer substanziellen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit einem um 70 % geringeren Risiko eines Progresses oder an der Krankheit zu versterben und sollte daher allen Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation angeboten werden.

411. Moore, K., et al., Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med, 2018. 379(26): p. 2495-2505. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345884



8.6. Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien nach Abschluss der Primärth nicht durchgeführt werden*. *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf Pf Antiangiogenetische Therapien und Behandlungen mit PARP-Inhibitoren vor (siehe 8.6	FS liegen nur Daten für
Level of Evidence	<u>Primärstudien:</u> [401, 402, 431-438]	

Eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beschreibt die Therapie über die klinische, radiologische oder serologische Komplettremission hinaus bzw. über die Applikation von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel hinaus. Diese wurde sowohl für zytostatische Therapie (z. B. Paclitaxel-Erhaltungstherapie) als auch z. B. Strahlentherapie in Studien untersucht, ohne dass ein reproduzierbarer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens der Patientinnen beobachtet werden konnte [401, 402, 431-438].

Für die Wirksamkeit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit PARP-Inhibitoren oder Bevacizumab liegen Daten in Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor (siehe Empfehlung 8.6.).

Subgruppen

Die überwiegende Mehrzahl der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome sind seröse "high-grade" Karzinome (zumeist G3). In molekularen Untersuchungen unterscheiden sich diese deutlich von serösen "low-grade" Karzinomen sowie anderen histologischen Subtypen wie muzinösen, endometrioiden oder klarzelligen Karzinomen. Es gibt Anzeichen dafür, dass das Ansprechen der verschiedenen molekularen und histologischen Subtypen sich hinsichtlich bestimmter Therapien ebenfalls unterscheidet. Muzinöse Ovarialkarzinome beispielsweise sprechen vermeintlich schlechter auf Carboplatin/Paclitaxel an, ebenso scheint das Ansprechen von G1-Tumoren deutlich geringer zu sein als bei G3-Tumoren. Da die bisherigen Erkenntnisse hierzu jedoch nur hypothesengenerierend sind, kann derzeit eine Abweichung vom Therapiestandard für einzelne Subgruppen von Patientinnen nicht empfohlen werden [266, 308, 325, 333, 439-456].

- 401. Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2473-83. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724
- 402. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2484-96. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725
- 431. Lambert, H.E., et al., A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol, 1997. 8(4): p. 327-33. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209661
- 432. Sorbe, B., et al., Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy. ASCO, 1996. LLSynopse 5.5.1.1_Australien
- 433. Mei, L., et al., Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007414. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824860
- 434. Berek, J., et al., Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(3): p. 418-25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075271
- 435. Pecorelli, S., et al., Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol, 2009. 27(28): p. 4642-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064
- 436. Penson, R.T., et al., Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors. J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 154-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917843
- 437. Pomel, C., et al., Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. Eur J Surg Oncol, 2010. 36(6): p. 589-93. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466507
- 438. Hess, L.M., et al., Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Cancer, 2010. 116(22): p. 5251-60. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665885

Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013 [10].

Scotland; SIGN 135; A national clinical guideline (November 2013 • Revised 2018)

Management of epithelial ovarian cancer



Fragestellung:

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of epithelial ovarian cancer. It excludes the management of borderline tumours.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- · Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.: Guideline was revised in 2018

Recherche/Suchzeitraum:

• Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library: 2003-2012; Update: 2017

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

LEVE	ELS OF EVIDENCE
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2++	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRA	DES OF RECOMMENDATION
	The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the cal importance of the recommendation.
	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or
A	A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
В	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or
	Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2*, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or
	Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or
	Extrapolated evidence from studies rated as 2+
GO	OD PRACTICE POINTS



Empfehlungen

BIOLOGICAL THERAPIES

Two RCTs have investigated the benefit of the addition of bevacizumab, a humanised monoclonal antibody, to vascular endothelial growth factor A (VEGF), to carboplatin and paclitaxel. 146,147 The GOG 218 study was a double-blind, placebo-controlled study of 1,873 patients with untreated stage III and IV disease (including 66% with stage IIIc and >1 cm residual disease or stage IV) and randomised between carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m²) for six cycles plus bevacizumab 15 mg/kg during cycles 2–6 and placebo during cycles 7–22 or carboplatin and paclitaxel for six cycles plus bevacizumab during cycles 2–22. 146 A limitation of this study was the change of the primary end point from OS to PFS as maintenance of the blinding after progression was not considered acceptable. Therefore, postprogression therapy was not controlled, so many patients crossed over to receive bevacizumab, affecting the integrity of OS data. There was no difference in PFS between the control group and bevacizumab initiation group but there was a statistically significant improvement in PFS for the group who received bevacizumab throughout (median 10.3 ν 14.1 months, HR=0.717, 95% CI 0.625 to 0.824, p<0.001).

The ICON 7 study included 1,528 women with high-risk stage I-lla and advanced stage Ilb or IV epithelial ovarian cancer (9% had high risk early-stage disease, 70% had stage Illc or IV ovarian cancer and 30% had stage Illc >1 cm residual disease or stage IV). Patients were randomised between carboplatin (AUC, 5 or 6) and paclitaxel (175 mg/m²), given every three weeks for six cycles, or to this regimen plus bevacizumab (7.5 mg/kg), given concurrently every three weeks for five or six cycles and continued for 12 additional cycles or until progression of disease. There was a small but statistically significant improvement in PFS in the whole population (restricted mean at 42 months was 22.4 months without bevacizumab v 24.1 months

with bevacizumab p=0.04). In the women with stage IIIc and >1 cm residual disease or stage IV, the benefit was greater (PFS, restricted mean, at 42 months of 14.5 months v 18.1 months with respective median overall survival of 28.8 and 36.6 months; HR for death in the bevacizumab group of 0.64, 95% CI 0.48 to 0.85, p=0.002). Bevacizumab was associated with significantly higher rates of bleeding (mainly grade 1 mucocutaneous bleeding), hypertension of grade 2 or higher (18% with bevacizumab v 2% with standard therapy), thromboembolic events of grade 3 or higher (7% with bevacizumab v 3% with standard therapy), and gastrointestinal perforations (occurring in 10 patients in the bevacizumab group v three patients in the standard-therapy group). Quality of life scores did not differ between groups in either study. 147

The addition of bevacizumab during and after chemotherapy, at both 7.5 mg/kg and 15 mg/kg, prolongs PFS and the benefit is greater in women with incompletely resected (>1 cm residual) stage III and IV disease. The benefit varies over time with maximal benefit in the ICON 7 trial at 12 months and in the GOG 218 trial at 15 months, disappearing by 24 months. ^{146,147} There was no difference in OS in the GOG 218 trial but these data are compromised by postprogression crossover. A 7.8 month median OS benefit was seen in the group of women with incompletely resected (>1 cm residual) stage III and IV disease. The benefit seen in the ICON 7 trial with 7.5 mg/kg for the patients with stage IIIc and >1 cm residual disease or stage IV disease was similar to the benefit seen in the GOG 218 trial with 15 mg/kg suggesting that 7.5 mg/kg is sufficient. The benefit for those with high-risk early disease and stage III disease with residual disease <1 cm was very small.

Further research is required to determine the optimal duration of therapy and to identify predictive markers of benefit from bevacizumab.

Bevacizumab 15mg/kg is accepted for restricted use by the SMC for combination with carboplatin and paclitaxel, for treatment of patients with stage IV disease (see section 10.4). Bevacizumab at the lower dose of 7.5mg/kg is not currently licensed due to concerns about increased toxicity.¹⁴⁸

Several other biological agents have been assessed in randomised trials for the first-line treatment of ovarian cancer. These include the CA125-specific murine monoclonal antibody, oregovomab,¹⁵⁰ interferon gamma,¹⁵¹ the farnesyltransferase inhibitor, lonafarnib,¹⁵² and thalidomide,¹⁵³ but none has demonstrated a benefit with respect to PFS or OS. Trials of maintenance oral PARP inhibitors following first-line chemotherapy are ongoing (SOLO-1 and PRIMA).

Α

Women with stage IV ovarian cancer should be offered bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel.



MAINTENANCE THERAPIES

Despite good initial responses to chemotherapy, most women with ovarian cancer will develop relapsed disease. This has led to an interest in maintenance therapy in order to try to delay relapse and/or increase survival

A systematic review including six RCTs of 902 women included a meta-analysis of four RCTs (n=479) of maintenance chemotherapy after complete response to first line platinum and paclitaxel which showed no benefit to overall survival from topotecan, anthracyclines or platinum. ¹⁵⁴ An additional RCT including 296 women with advanced ovarian cancer who had achieved a complete response to first line platinum-paclitaxel chemotherapy, showed a statistically significant benefit to median PFS of eight months (22 compared with 14 months, p=0.006) but no benefit to overall survival when 12 cycles of maintenance paclitaxel (135 mg/m², q 21d) compared to three cycles were given following a complete response to primary platinum/paclitaxel (median OS 53 months v 48 months, respectively, p=0.34). There was a higher incidence of grade 2 (23% v 15%) and 3 (6% v 1%) neuropathy, and grade 3 pain (4% v 1%) in the 12-cycle treatment arm. ¹⁵⁵ In contrast another study of six cycles of paclitaxel (175 mg/m²) after a complete response showed no difference in PFS or OS. ¹⁵⁶

Continued maintenance therapy with bevacizumab following first line carboplatin, paclitaxel and bevacizumab has been shown to delay progression (see section 6.2.5) and the use of continued maintenance therapy with other biological agents is under investigation in clinical trials.



For advanced ovarian cancer, maintenance cytotoxic chemotherapy should not be given following standard first line chemotherapy.

References

- 128. Stewart L, Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1.
- 129. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet 1998;352(9140):1571-6.
- 130. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2000;18(17):3084-92.
- 131. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2000;18(1):106-15.
- 132. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):699-708.
- 133. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either singleagent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. Lancet 2002;360(9332):505-15.
- 134. Aravantinos G, Fountzilas G, Bamias A, Grimani I, Rizos S, Kalofonos HP, et al. Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. Eur J Cancer 2008;44(15):2169-77.

 135. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, et al. Paclitaxel/carboplatin versus
- 135. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. Eur J Cancer 2010;46(16):2905-12.
- 136. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. J Clin Oncol 2009;27(9):1419-25.
- 137. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatinpaclitaxel. J Natl Cancer Inst 2010;102(20):1547-
- 138. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Muller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2010;28(27):4162-9.
- 139. Gordon AN, Teneriello M, Janicek MF, Hines J, Lim PC, Chen MD, et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011;123(3):479-85.
- 140. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011;29(27):3628-35.
- 141. van der Burg MEL, Boere IA, Berns PMJJ. Dose-dense therapy is of benefit in primary treatment of ovarian cancer: contra. Ann Oncol 2011;22 Suppl 8:viii33-viii9.
- 142. Fruscio R, Garbi A, Parma G, Lissoni AA, Garavaglia D, Bonazzi CM, et al. Randomized phase III clinical trial evaluating weekly cisplatin for advanced epithelial ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2011;103(4):347-51.



- 143. Banerjee S, Rustin G, Paul J, Williams C, Pledge S, Gabra H, et al. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus intrapatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCIG. Ann Oncol 2013;24(3):679-87.
- 144. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374(9698):1331-8.
- 145. Dalton HJ, Yu X, Hu L, Kapp DS, Benjamin I, Monk BJ, et al. An economic analysis of dose dense weekly paclitaxel plus carboplatin versus every-3-week paclitaxel plus carboplatin in the treatment of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2012;124(2):199-204.
- 146. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365(26):2473-83.
- 147. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pújade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365(26):2484-96.
- 148. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Avastatin (bevacizumab). EMEA/H/C/000582/II/0041. [cited 30 Sep 2013]. Available from url: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500120123.pdf
- 149. Scottish Medicines Consortium. Bevacizumab, 25mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin®) SMC No. (806/12). [cited 30 Sep 2013]. Available from url: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin.pdf 150. Berek J, Taylor P, McGuire W, Smith LM, Schultes B, Nicodemus CF. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve Enpunkte in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2009;27(3):418-25.
- 151. Alberts DS, Marth C, Alvarez RD, Johnson G, Bidzinski M, Kardatzke DR, et al. Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: Results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. Gynecol Oncol 2008;109(2):174-81.
- 152. Meier W, Du Bois A, Rau J, Gropp-Meier M, Baumann K, Huober J, et al. Randomized phase II trial of carboplatin and paclitaxel with or without lonafarnib in first-line treatment of epithelial ovarian cancer stage IIB-IV. Gynecol Oncol 2012;126(2):236-40.
- 153. Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, Blann AD, Madhusudan S, Wilner S, Jenkins A, et al. A prospective randomised phase II trial of thalidomide with carboplatin compared with carboplatin alone as a first-line therapy in women with ovarian cancer, with evaluation of potential surrogate markers of angiogenesis. Eur J Gynaecol Oncol 2011;32(3):253-8.
- 154. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010. Issue 9.
- 155. Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m2) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. Gynecol Oncol 2009;114(2):195-8.
- 156. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol 2009;27(28):4642-8.



4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees
4	#1 OR #2 OR #3
5	(ovar* OR (fallopian NEXT tube) OR tubal OR (primary AND peritone*) OR (serous NEXT surface NEXT papillary)):ti,ab,kw
6	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Jul 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms/therapy[mh] OR fallopian tube neoplasms/therapy[mh] OR peritoneal neoplasms/therapy[mh]
2	ovar*[tiab] OR fallopian tube[tiab] OR tubal[tiab] OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR serous surface papillary[tiab]
3	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
4	((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treats[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw])



AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))) 8 ((#7) AND ("2015/07/01"[PDAT]: "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) 9 (#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	ovarian neoplasms[mh] OR fallopian tube neoplasms[mh] OR peritoneal neoplasms[mh]
2	ovar*[tiab] OR fallopian tube[tiab] OR tubal[tiab] OR (primary[tiab] AND peritone*[tiab]) OR serous surface papillary[tiab]
3	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])



Referenzen

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Januar 2020 - Olaparib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-474/2020-01-16 Geltende-Fassung Olaparib D-464.pdf.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Leitlinienreport 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: https://www.leitlinienreport_4.0.pdf.
- 3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: https://www.leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
- 4. **Li X, Zhu S, Hong C, Cai H.** Angiogenesis inhibitors for patients with ovarian cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2016;32(3):555-562.
- 5. **Li Y, Liang XY, Yue YQ, Sheng L, Liu JK, Wang ZY, et al.** Does the addition of drugs targeting the vascular endothelial growth factor pathway to first-line chemotherapy increase complete response? A meta-analysis of randomized clinical trials. Tumour Biol 2016;37(5):6297-6306.
- 6. **Miao H, Miao CX, Han J, Li N.** Does the age affect the efficacy of angiogenesis inhibitors in ovarian cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017;21(13):3047-3053.
- 7. Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, et al. Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2020;3(1):e1918939.
- 8. **Qu CP, Sun GX, Yang SQ, Tian J, Si JG, Wang YF.** Toxicities of different first-line chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017;96(2):e5797.
- 9. Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, Mirza MR, du Bois A, Gasparri ML, et al. Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. Cancer Treat Rev 2020;87:102040.



- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline [online]. 10.2018. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 06.07.2020]. (SIGN publication; Band 135). URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign135_oct2018.pdf.
- 11. Staropoli N, Ciliberto D, Chiellino S, Caglioti F, Giudice TD, Gualtieri S, et al. Is ovarian cancer a targetable disease? A systematic review and meta-analysis and genomic data investigation. Oncotarget 2016;7(50):82741-82756.
- 12. **Wang H, Xu T, Zheng L, Li G.** Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Int J Gynecol Cancer 2018;28(5):903-914.
- 13. **Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X.** Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget 2017;8(6):10703-10713.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-178

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in "Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden"? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Erkrankungs- und Sterberaten des Ovarialkarzinom sind in Deutschland in den letzten 15 Jahren langsam gesunken, dennoch besteht besonders in den fortgeschrittenen Stadien weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der von uns im Folgenden verwendete Begriff "Ovarialkarzinom" umfasst die gesamte Indikation "epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom".

- Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination Carboplatin / Paclitaxel.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die anschließende Erhaltungstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes geeignet, unter Berücksichtigung von:
 - · beobachtendes Abwarten
 - Bevacizumab
 - Olaparib bei BRCA 1/2 Mutation.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Erhaltungstherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadium III und IV) Ovarialkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, ist die Therapie mit Bevacizumab, oder bei Nachweis einer BRCA 1/2 Mutation die Therapie mit einem PARP-Inhibitor.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Fragestellung

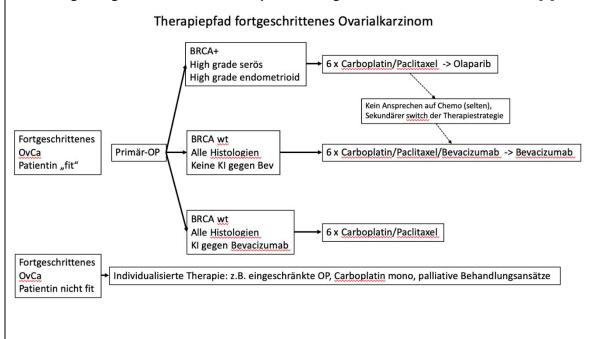
Gefragt wird nach dem Standard in der systemischen Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Stand des Wissens

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien II und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Nichtsdestotrotz ist die Rezidiv- und Progressionsgefahr in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an Erhaltungstherapien zur Symptom- und Progressionskontrolle besteht.

Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven Chirurgie erfolgt die Gabe der systemischen Erstlinientherapie, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [2]



Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Nach abgeschlossener operativer Behandlung mit dem Ziel der maximal tumorreduktiven-Chrurgie erfolgt die Gabe der Erstlinientherapie. Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIB–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m2 über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.

In der Regel wird diese ab dem zweiten Zyklus mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen für 15 Monate kombiniert.

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.

[Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/]

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [3, 4]. Das Gesamtüberleben war in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [5]. Bevacizumab wird in Deutschland als Standardkombination regelhaft eingesetzt bei 2/3 aller Patientinnen [6].

Im Rahmen einer randomisierten Studie (Solo-1) [7] zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei BRCA1/2-Mutation nach Ansprechen auf Carboplatin / Paclitaxel in der Firstline-Therapie konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz des PARP-Inhibitors das Risiko eines Progresses oder Tod 70 % geringer war als in der Plazebo-Gruppe. Die Rate an progressionsfreien Patientinnen betrug nach 3 Jahren 60 % vs. 27 % in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0.30, 95 % Konfidenzintervall, 0.23 bis 0.41, p<0.001). Das Nebenwirkungsprofil war dem der bekannten Rezidivtherapiestudien vergleichbar und zur Lebensqualität fand sich kein Unterschied. Abschließende Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht verfügbar.

Die Anwendung einer Erhaltungstherapie mit Olaparib führt zu einer substanziellen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit einem um 70 % geringeren Risiko eines Progresses oder an der Krankheit zu versterben und sollte daher allen Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation angeboten werden.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von "Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden" die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Von dem o. g. Vorgehen muss bei Vorliegen von Kontraindikationen oder nicht tolerablen Toxizitäten gegen eine Kombinationschemotherapie, Anti-Angiogenese Antikörper oder PARP Inhibitoren abgewichen werden. Neben dem Alter, Fragilität und Allgemeinzustand wären substanzspezifische zumindest relative Kontraindikationen bei Bevacizumab unter anderem ein nicht kontrollierter Hypertonus, eine frische Embolie oder eine Wundheilungsstörung. Olaparib sollte nicht angewendet werden bei myelodysplastischen Vorerkrankungen oder eingeschränkter Leberfunktion. Weitere Voraussetzung für die Therapie mit Olaparib ist ein Ansprechen auf die primäre platinbasierte Chemotherapie.

Referenzen

- 1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
- AWMF S3 Leitline: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. http://www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/032-035-OLI Ovarialkarzinom 2017-11.pdf
- 3. Burger RA, Breday MF, Bookman MA et al.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 365:2473-2483, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al.: A phase 3 Trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 365:2484-2496, 2011. DOI: <u>10.1056/NEJMoa1103799</u>
- Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E et al.: Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. Lancet Oncol, 2013. 14(3): p. 236-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70567-3
- 6. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F et al.: Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. Frauenarzt 61:182-188, 2020. DOI:
- 7. Moore K, Colombo N, Scambia G et al.: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 379:2495-2505, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadien III und IV), high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden